

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 septembre 2005 (15.09.2005)

PCT

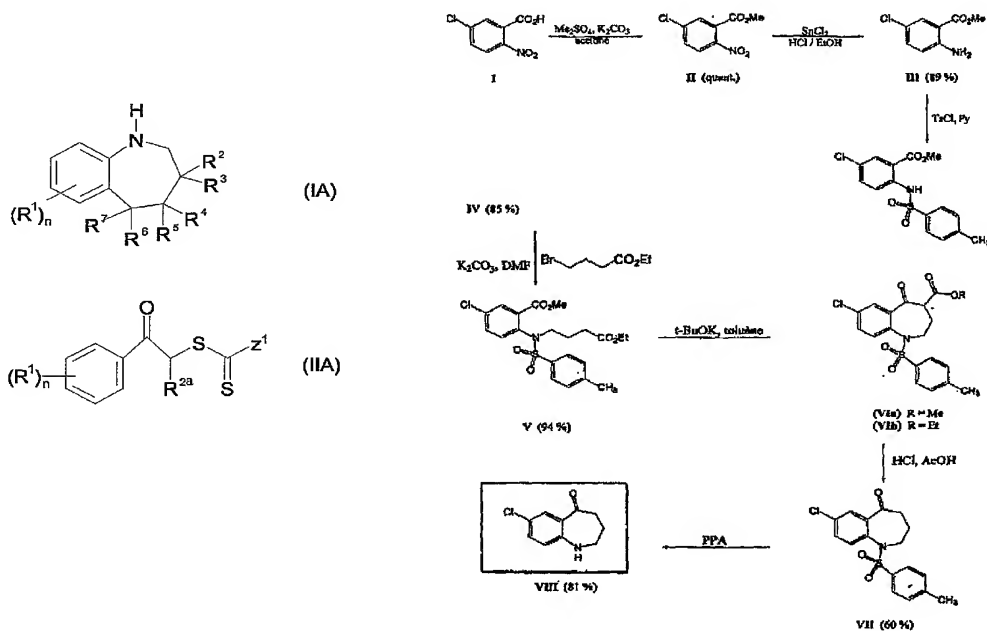
(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/085183 A1**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **C07C 251/44**
- (21) Numéro de la demande internationale : **PCT/FR2005/050110**
- (22) Date de dépôt international : **21 février 2005 (21.02.2005)**
- (25) Langue de dépôt : **français**
- (26) Langue de publication : **français**
- (30) Données relatives à la priorité :  
0450416 2 mars 2004 (02.03.2004) **FR**
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]**; 3 rue Michel Ange, F-75794 PARIS CEDEX 16 (FR). **ECOLE POLYTECHNIQUE [FR/FR]**; Route de Saclay, F-91128 PALAISEAU CEDEX (FR).
- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ZARD, Samir [FR/FR]**; 6 Impasse des 4 Vents, F-91190 GIF-SUR-YVETTE (FR). **CORDERO VARGAS, Alejandro [MX/FR]**; 5 rue Bezout, F-75014 PARIS (FR). **SIRE, Béatrice [FR/FR]**; 2 rue du 11 Novembre - Bâtiment B, F-91120 PALAISEAU (FR).
- (74) Mandataires : **LE COUPANEC, Pascale** etc.; Nony & Associés, 3 rue de Penthievre, F-75008 PARIS (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD OF PREPARING BENZAZEPINES AND DERIVATIVES THEREOF

(54) Titre : PROCEDE UTILE POUR LA PREPARATION DE BENZAZEPINES ET DERIVES DE CELLES-CI



(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing benzazepine compounds having general formula (IA) consisting in reacting at least one compound having general formula (IIA) with an olefin, the compound thus obtained then being cyclised such as to produce tetralone, followed by the oxime derivative of same, which, by transformation by a Beckmann rearrangement, gives rise to the desired compounds.

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/085183 A1



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) **Abrége :** La présente invention concerne un procédé de préparation de composés benzazépines de formule générale (IA) comprenant la réaction d'au moins un composé de formule générale (IIA) avec une oléfine, ledit composé ainsi obtenu étant ensuite cyclisé de manière à obtenir un tétralone, puis le dérivé oxime de celle-ci qui par transformation selon un réarrangement de Beckmann conduit aux composés attendus.

Procédé utile pour la préparation de benzazépines et dérivés de celles-ci

La présente invention vise plus particulièrement à proposer une nouvelle voie d'accès à des molécules de type benzazépine.

Les benzazépines et molécules apparentées comme les benzazépinones et benzodiazépines constituent des familles de composés intéressantes pour leurs activités pharmacologiques.

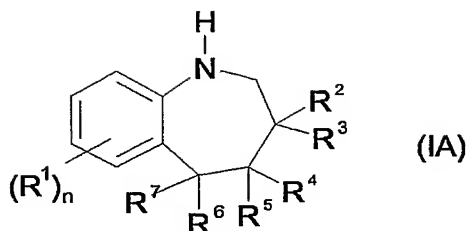
Récemment, il a ainsi été montré que deux dérivés benzazépines N-substituées à savoir le ( $\pm$ ) -N-[4-(7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1benzazépin-1-ylcarbonyl)-3-méthyl phényl]-2-méthylbenzamide (OPC-41061) et le ( $\pm$ ) -N-[4-(7-chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1benzazépin-1-ylcarbonyl) - phényl]-2-méthylbenzamide (OPC-31260) de la société OTSUKA PHARMACEUTICALS pouvaient agir comme des puissants antagonistes du récepteur V<sub>2</sub> de l'Arginine Vasopressine (AVP) et être donc efficacement utilisés pour le traitement des désordres cardiaques.

Toutefois, les différents modes de synthèse actuellement disponibles pour obtenir ces dérivés benzazépines constituent un obstacle majeur d'une part, pour obtenir ces composés dans des conditions satisfaisantes en terme de rendement et de coût et d'autre part, pour le développement de nouveaux dérivés.

Ainsi, le procédé, représenté en figure 1, qui correspond à la voie de synthèse actuellement utilisée pour obtenir le dérivé OPC-41061, comprend onze étapes consécutives dont certaines impliquant des conditions drastiques non compatibles avec la présence d'un certain nombre de groupements fonctionnels.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une nouvelle voie d'accès aux composés de type benzazépine, permettant avantageusement d'une part, la préparation de composés connus dans des conditions satisfaisantes et d'autre part, d'accéder à de nouveaux dérivés de ces composés.

Plus précisément, la présente invention concerne selon un premier de ses aspects un procédé de préparation d'au moins un composé benzazépine de formule générale (IA) :

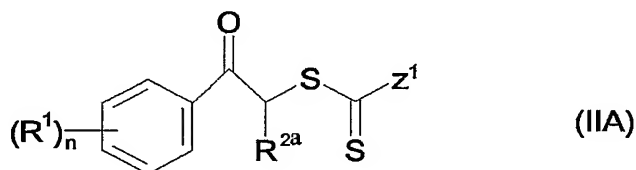


dans laquelle :

- $R^1$  représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement  $-(CH_2)_m-OR^k$ ,  $-CH(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SR^k$ ,  $-(CH_2)_m-S(O)R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$ ,  $-(CH_2)_m-SO_3R^k$ ,  $-(CH_2)_m-NO_2$ ,  $-(CH_2)_m-CN$ ,  $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NCOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NR^kR^l$ , avec :
  - 5  $R^k$ ,  $R^l$  et  $R^m$  désignant chacun de façon indépendante un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, alcényle, arylalcényle, alcynyle, arylalcynyle, aralkyle, alkaryle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien  $R^k$  et  $R^l$  forment ensemble avec l'atome auquel ils sont rattachés un hétérocycle,
  - 10 avec  $m$  désignant un nombre entier supérieur ou égal à 0, notamment allant de 0 à 100, et en particulier allant de 0 à 20,
  - $n$  représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4, avec lorsque  $n$  est supérieure ou égal à 2, les groupements  $R^1$  correspondants pouvant être identiques ou différents, et le cas échéant pouvant former ensemble un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, par exemple à 5 ou 6 chaînons.
  - $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor et le brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupe  $-(CH_2)_m-OR^k$ ,  $-CH(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SR^k$ ,  $-(CH_2)_m-S(O)R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$ ,  $-(CH_2)_m-SO_3R^k$ ,  $-(CH_2)_m-NO_2$ ,  $-(CH_2)_m-CN$ ,  $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NCOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NR^kR^l$ , avec  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$  et  $m$  tels que définis ci-dessus,
  - 25

ou  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  forment deux à deux un ou plusieurs cycles(s) hydrocarboné(s) ou hétérocycle(s), avec au moins l'un des groupements  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  représentant un atome d'hydrogène,

à partir d'au moins un composé de formule générale (IIA)



5

dans laquelle

-  $Z^1$  représente un groupement choisi parmi :

- (i) les groupements alkyle, acyle, aryle, aralkyle, alcène ou alcyne, les cycles hydrocarbonés ou les hétérocycles,
- 10 (ii) un groupement  $-OR^a$  ou  $-SR^a$  dans lequel  $R^a$  est un groupement choisi parmi :
  - un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien une chaîne polymère ;
  - un groupement  $-CR^bR^cPO(OR^d)(OR^e)$  dans lequel :
    - 15 •  $R^b$  et  $R^c$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle, perfluoroalkyle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien encore un groupement  $-NO_2$ ,  $-NCO$ ,  $-CN$ , ou un groupement choisi parmi les groupements de type  $-R^f$ ,  $-SO_3R^f$ ,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-COOR^f$ ,  $-O_2CR^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NR^fCOR^g$ , dans lesquels  $R^f$  et
    - 20  $R^g$  désignent chacun, de façon indépendante, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalcényle, cycloalcynyle, aryle éventuellement condensé à un hétérocycle, alkaryle, arylalkyle, hétéroaryle,
    - ou bien  $R^b$  et  $R^c$  forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont rattachés un groupement  $C=O$  ou  $C=S$  ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; et
    - 25 •  $R^d$  et  $R^e$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical répondant à une des définitions données ci-dessus pour le groupement  $R^f$  ;
    - ou bien  $R^d$  et  $R^e$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement choisi

parmi -O-, -S- et -NR<sup>h</sup>-; où R<sup>h</sup> répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R<sup>f</sup>;

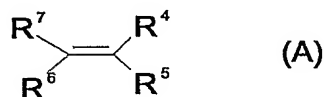
(iii) un groupement -NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, dans lequel :

- R<sup>i</sup> et R<sup>j</sup>, représentent indépendamment l'un de l'autre un radical choisi  
5 parmi un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, ester, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien encore un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; ou
- R<sup>i</sup> et R<sup>j</sup> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement  
10 -O-, -S-, ou -NR<sup>h</sup>-, où R<sup>h</sup> répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement R<sup>f</sup>, (ladite chaîne hydrocarbonée formant avantageusement un cycle à 5 chaînons avec l'atome d'azote auquel sont rattachés R<sup>i</sup> et R<sup>j</sup>),
- R<sup>2a</sup> représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, en  
15 particulier fluor, chlore ou brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, arylalkyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>k</sup>, -CH(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>l</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SR<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>3</sub>R<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-PO(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>l</sup>), (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SiR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>R<sup>m</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NCOR<sup>k</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>,  
20 dans lesquels R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup>, R<sup>m</sup> et m sont tels que définis ci-dessus et de préférence un atome d'hydrogène,

- R<sup>1</sup> et n sont tels que définis ci-dessus,

comprenant au moins les étapes consistant à :

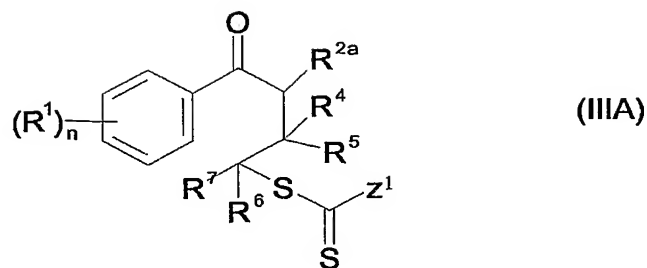
- a- faire réagir ledit composé de formule générale (IIA) avec au moins une oléfine de  
25 formule générale (A)



dans laquelle :

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont tels que définis ci-dessus, avec au moins l'un des groupements R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ou R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène,

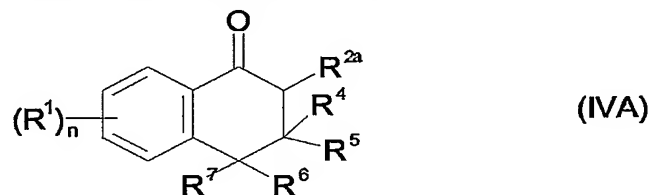
- 30 pour obtenir au moins un composé de formule générale (IIIA)



dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z^1$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

- 5      b- cycliser par voie radicalaire ledit composé de formule générale (III A) pour obtenir au moins un composé tétralone de formule générale (IV A)

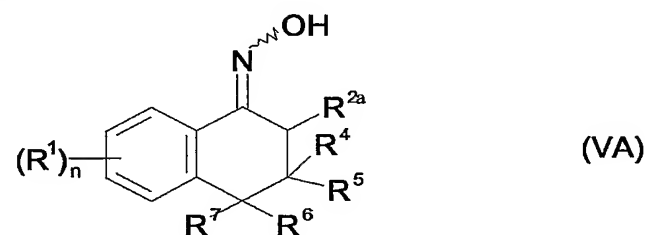


dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

10

- c- transformer ledit composé de formule générale (IV A) en au moins son dérivé oxime de formule générale (V A)



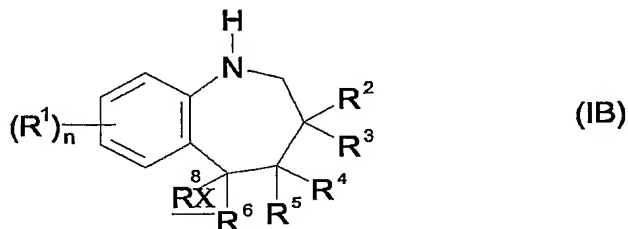
dans laquelle :

- 15       $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

- d- transformer ledit composé de formule générale (V A) par un réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins un composé de formule générale (I A), et

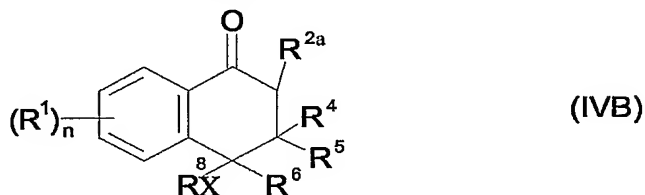
- 20      e- récupérer ledit composé de formule générale (I A).

Selon un autre de ses aspects, l'invention a également pour objet un procédé de préparation d'au moins un composé de formule générale (IB)



dans laquelle :

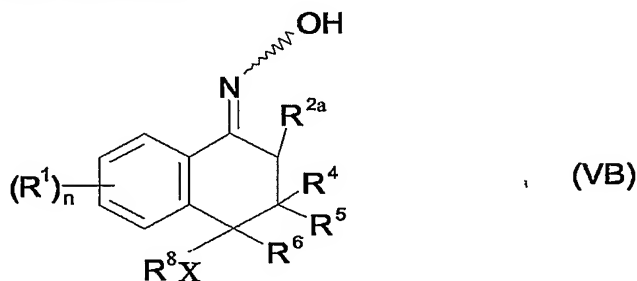
- 5  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,  
 $X$  représente  $O, NR^9, S, S(O), SO_2, SO_2NR^9$  et  
 $R^8$  et  $R^9$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un  
groupe alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, alkaryle,  
arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne  
10 polymère, le cas échéant substitué(e),  
ou bien  $R^8$  et  $R^9$  forment ensemble avec l'atome auquel ils sont attachés un hétérocycle,  
à partir d'au moins un composé de formule générale (IVB)



dans laquelle :

- 15  $R^1, R^4, R^5, R^6, R^8, X$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus, et  
 $R^{2a}$  est tel que défini ci-dessus,  
comprenant au moins les étapes consistant à :

a'- transformer ledit composé de formule générale (IVB) en au moins son dérivé  
oxime de formule générale (VB)





dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , X et n sont tels que définis ci-dessus.

- 5      b'- transformer ledit composé de formule générale (VB) par réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins ledit composé de formule générale (IB), et
- c'- récupérer ledit composé de formule générale (IB).

10      Dans l'ensemble de la présente description, on entend couvrir par le terme de groupement "alkyle" un radical hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, pouvant éventuellement inclure un ou plusieurs cycle(s) aliphatique(s) saturé(s). Au sens de l'invention, les groupes alkyles peuvent présenter jusqu'à 25 atomes de carbone, notamment de 1 à 12 atomes de carbone, et en particulier de 1 à 6 atomes de carbone.

15      Parmi les radicaux alkyle envisageables, on peut notamment citer le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, octyle, decyle ou dodecyle.

    De façon particulière, un groupe alkyle peut également désigner, au sens de la présente description, un groupe cycloalkyle, c'est-à-dire un radical hydrocarboné saturé cyclique, présentant notamment de 3 à 10 atomes de carbone.

20      Un groupement "alkoxy" désigne quant à lui, au sens de la présente description, un radical -OAlk, où Alk désigne un groupement alkyle tel que défini ci-dessus.

25      Par groupement "halogénoalkyle" au sens de la présente description, on entend un radical alkyle tel que défini précédemment et substitué par au moins un atome d'halogène, où le terme "atome d'halogène" désigne ici, comme dans l'ensemble de la description, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, notamment un atome de fluor ou de chlore. Les groupements "halogénoalkyle" de l'invention peuvent ainsi être par exemple des groupements "perfluoroalkyle", c'est à dire, au sens de l'invention, des groupements répondant à la formule  $-CH_2C_nF_{2n+1}$ , où n représente un entier allant de 1 à 20.

30      Par groupement "alcényle", au sens où il est employé dans la présente description, on entend désigner un radical hydrocarboné insaturé, linéaire ou ramifié, présentant au moins une double liaison C=C. Les groupes alcényles de l'invention peuvent

présenter de 2 à 25 atomes de carbone, notamment de 2 à 12 atomes de carbone, et en particulier de 2 à 6 atomes de carbone.

De même, on entend par groupe "alcynyle" un radical hydrocarboné insaturé, linéaire ou ramifié et présentant au moins une triple liaison  $C\equiv C$ . Les groupes alcynyles de l'invention présentent généralement de 2 à 25 atomes de carbone, notamment de 2 à 15 atomes de carbone, et en particulier de 2 à 6 atomes de carbone.

Par groupement "ester" et "acyle" au sens de la présente description, on entend respectivement un groupement  $-C(=O)-OB$ , et  $-C(=O)-B$  où B désigne une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, et comportant de 1 à 25 atomes de carbone, et qui peut notamment être un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle tels que définis ci-dessus.

Au sens de la présente description, un radical de type "cycle hydrocarboné" désigne un groupement cyclique saturé, insaturé ou aromatique, notamment de type cycloalkyle, cycloalcényle ou cycloalcynyle, éventuellement substitué, et comportant de 3 à 20 atomes de carbone. Un radical de type "hétérocycle" désigne quant à lui un tel cycle carboné interrompu par au moins un hétéroatome choisi par exemple parmi N, O, S, P et Si, ledit cycle carboné pouvant être saturé ou insaturé.

Un groupement "aryle" désigne quant à lui, au sens de la présente description, un groupe aromatique mono- ou poly-cyclique possédant généralement de 5 à 20 atomes de carbone, et notamment de 6 à 10 atomes de carbone. Ainsi, il peut par exemple s'agir d'un groupe phényle, ou encore 1- ou 2- naphthyle. Selon une variante particulière un groupe "aryle" au sens de l'invention peut intégrer un ou plusieurs hétéroatomes tels que le soufre, l'oxygène, ou l'azote. Dans ce cas particulier, le groupe "aryle" désigne un groupement hétéroaromatique mono- ou polycyclique.

Les groupes "arylalkyles", "aralcényles" et "aralcynyles" au sens de la présente description sont respectivement des chaînes alkyles, alcényles et alcynyles substituées par un groupement aryle tel que défini ci-dessus.

Les différents radicaux peuvent éventuellement être interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis notamment parmi O, S, N, P et Si, ou par des groupes  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO-$ , ou amines secondaires ou tertiaires, et ils peuvent être substitués par tout type de groupements non susceptible d'interférer avec la réaction considérée ou de mener à des réactions parasites entre les composés en présence, et

notamment par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi les groupements alkoxycarbonyle ou aryloxy carbonyle (-COOR), carboxy (-COOH), acyloxy (-O<sub>2</sub>CR), carbamoyle (-CONR<sub>2</sub>), cyano (-CN), alkylcarbonyle, alkylarylcarbonyle, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle, phtalimido, maleïmido, succinimido, amidino, 5 guanidino, hydroxy (-OH), amino (-NR<sub>2</sub>) ou (-NH<sub>2</sub>), halogène, perfluoroalkyle (C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>), allyle, époxy, alkoxy (-OR), thioalkoxy ou thioaryloxy (-SR), sulfones, phosphonates, un groupement silylé, un atome d'halogène, des groupes présentant un caractère hydrophile ou ionique tels que les sels alcalins d'acides carboxyliques, les sels alcalins d'acides sulfoniques ou phosphoniques, les chaînes polyoxyde d'alkylène (POP, POE), les 10 substituants cationiques (sels d'ammonium quaternaires), R représentant un groupe alkyle ou aryle, ou une chaîne polymère, lesdits substituants pouvant éventuellement être interrompus par des hétéroatomes. Il est des compétences de l'homme du métier de choisir la nature des différents groupements et substituants présents dans les composés mis en œuvre pour éviter toute réaction secondaire indésirable.

15

Les procédés selon l'invention sont particulièrement intéressants pour préparer des composés benzazépine répondant à la formule générale (IA) ou (IB) dans laquelle  $n = 1$ , et en particulier dans laquelle R<sup>1</sup> est en position para (par rapport à l'atome d'azote).

Le groupement R<sup>1</sup> peut représenter un atome d'halogène, notamment de fluor, 20 de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupement alcoxy, notamment méthoxy.

Selon une variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) ou (IB) dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle.

Selon une autre variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre 25 à la formule générale (IA) ou (IB) dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun un atome d'halogène, et notamment de chlore, de fluor ou de brome.

Parmi les composés de formule générale (IIA) qui peuvent être mis en œuvre dans l'étape a- du procédé constituant le premier aspect de l'invention, on peut citer en 30 particulier les composés xanthates, c'est-à-dire dans lesquels Z<sup>1</sup> représente -OR<sup>a</sup> et notamment ceux dans lesquels R<sup>a</sup> représente un groupement alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, et en particulier un groupement éthyle.

En ce qui concerne l'oléfine de formule (A), elle peut être mono- ou disubstituée.

Dans le cas d'oléfines disubstituées, il peut s'agir d'oléfines cycliques à l'image par exemple du cyclopentène ou du norbornène, avec dans ce cas soit R<sup>4</sup> et R<sup>7</sup> soit R<sup>6</sup> et R<sup>5</sup> représentant chacun un atome d'hydrogène, ou encore d'oléfines disubstituées terminales, c'est-à-dire avec soit R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup>, soit R<sup>7</sup> et R<sup>6</sup> représentant chacun un atome d'hydrogène.

Dans ce cas, les benzazépines selon l'invention répondent à la formule générale (IA) ou (IB) dans lesquelles au moins deux des substituants R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup>, et en particulier soit R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup>, soit R<sup>7</sup> et R<sup>6</sup>, ou encore soit R<sup>4</sup> et R<sup>7</sup>, soit R<sup>6</sup> et R<sup>5</sup> représentent chacun un atome d'hydrogène.

Selon une variante particulière de l'invention, l'oléfine est monosubstituée. Conviennent ainsi tout particulièrement à l'invention, les oléfines de formule (A) dans laquelle R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent simultanément un atome d'hydrogène et en particulier celles dans lesquelles R<sup>7</sup> représente un groupement -XR<sup>8</sup> tel que défini ci-dessus.

Plus particulièrement, les benzazépines selon l'invention répondent à la formule générale (IA) ou (IB) dans lesquelles R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent simultanément un atome d'hydrogène.

Le ou les substituant(s) de cette oléfine peuvent être choisis parmi les groupements -O acyles et les groupements de type -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN, avec p représentant un nombre entier variant de 1 à 10, et en particulier égal à 1.

A titre illustratif des oléfines de formule (A) susceptibles d'être mises en œuvre selon l'invention, on peut notamment citer :

- les pivalate de vinyle, cyanure d'allyle, et N-vinyle phtalimide.

Cette oléfine est généralement mise en présence du composé de formule (IIA) dans l'étape a, dans un rapport molaire au moins égal à 1, notamment supérieur ou égal à 1,5. Généralement, les deux composés sont mis en présence sous une forme soluble dans un solvant organique.

Les étapes a et b sont généralement réalisées par voie radicalaire. En particulier, les composés de formule (IIA) et/ou (IIIA) peuvent subir une activation de nature photochimique, notamment par exposition à la lumière et/ou chimique, par exemple par décomposition d'un peroxyde, comme le peroxyde de dilauryle ou un composé diazo

(décomposition thermique) ou décomposition par autooxydation avec l'oxygène d'un composé organométallique tel que le triéthylborane, le diéthylzinc, un trialkylaluminium.

Comme exemple de peroxydes particulièrement adaptés à titre de source de radicaux libres dans le procédé de l'invention, on peut notamment citer le peroxyde de diisobutyryle, peroxyneodécanoate de cumyle, peroxyneodécanoate de tert-amyle, peroxydicarbonate de di(2-éthylhexyle), peroxyneodécanoate de tert-butyle, peroxydicarbonate de dibutyle, peroxydicarbonate de dicétyle, peroxydicarbonate de dimyristyle, peroxyneohéptanoate de tert-butyle, peroxyphthalate de tert-amyle, peroxyde de didécanoyle, peroxy-2-éthylhexanoate de tert-amyle, peroxyisobutyrate de tert-butyle, 1,4-di(tert-butylperoxycarbo)cyclohexane, peroxyacétate de tert-butyle, peroxybenzoate de tert-butyle, peroxyde de di-tert-amyle, peroxyde de tert-butyle cumyle, le peroxyde de bis-tertiobutyle, le peroxyde de dicumyle, le peroxyde de dilauroyle (DLP) ou le peroxydicarbonate de di(4-tert-butylcyclohexyle).

En particulier, l'étape a peut être effectuée en présence d'une quantité efficace d'au moins un initiateur radicalaire, notamment le peroxyde de dilauroyle.

Quelle que soit sa nature exacte, la source de radicaux libres mise en œuvre selon le procédé de l'invention est utilisée dans des conditions permettant la production de radicaux libres, ce qui est généralement réalisé par activation thermique, c'est à dire en élevant la température du milieu réactionnel, généralement à une température de l'ordre de l'ambiante (environ 20 °C) à 200 °C, notamment de 40 °C à 180 °C, en particulier de 80°C à 160 °C. La production de radicaux libres peut également être réalisée à basse température, généralement à une température inférieure à l'ambiante, notamment de 10 °C à -78 °C, en utilisant des sources de radicaux libres sensibles au processus d'autooxydation avec l'oxygène. De façon générale, le choix de la source de radicaux libres dépend de la température à laquelle on souhaite réaliser la réaction.

La quantité de la source de radicaux libres à introduire dans le milieu dépend de plusieurs paramètres, notamment de son efficacité, de son mode d'introduction, de la pureté des réactifs, de la concentration du milieu réactionnel, de l'efficacité de l'oléfine comme piège à radicaux. Il est des compétences de l'homme de l'art d'ajuster la quantité de source de radicaux libre à introduire dans le milieu en fonction de ces différents paramètres. Généralement, l'amorceur est ajouté en plusieurs fois au milieu réactionnel jusqu'à totale consommation du composé de formule générale (IIA) ou (IIIA).

Le solvant mis en œuvre dans l'étape a- et/ou b- est choisi parmi les solvants utilisés classiquement en synthèse radicalaire, comme le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le benzène, le toluène, le trifluorométhylbenzène (trifluorotoluène), le chlorobenzène, l'hexane, le cyclohexane, l'heptane, l'octane, l'acétate d'éthyle, l'alcool tertibutylique, et leurs mélanges.

La réaction est généralement réalisée sous pression atmosphérique, à la température d'ébullition du solvant choisi.

10 Dans le cas particulier de l'étape b-, la cyclisation radicalaire est en outre généralement réalisée en milieu acide. En quel cas, la réaction peut être effectuée en présence d'une quantité catalytique d'acide, notamment d'acide camphorsulfonique.

A l'issue de la réaction, le produit attendu de formule générale (IVA) ou (IVB) peut être isolé ou directement transformé dans le milieu réactionnel en composé de formule  
15 générale (VA) ou (VB).

L'étape de formation de l'oxime (VA) ou (VB) peut être réalisée de manière conventionnelle. En particulier, le composé de formule (IVA) ou (IVB) peut être mis en présence avec une quantité efficace de nitrométhane ou d'hydroxylamine, et en particulier  
20 de sel d'hydroxylamine comme par exemple de l'hydrochlorure d'hydroxylamine.

De manière générale, l'hydroxylamine est introduite en excès molaire par rapport au composé de formule générale (IVA) ou (IVB), en particulier elle est présente en une quantité d'environ 1,3 équivalent. La réaction de formation de l'oxime de formule (VA) ou (VB) peut se faire dans différents solvants comme par exemple méthanol, éthanol,  
25 pyridine, toluène, benzène et leurs mélanges, et en particulier dans l'éthanol.

Dans cette réaction de formation d'oxime, à la solution de composé de formule (IVA) ou (IVB) lorsque du sel d'hydroxylamine est utilisé, peut être ajoutée une base faible, comme par exemple de l'acétate de sodium, de la triéthylamine,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et leurs mélanges. Cette base faible peut être présente en une teneur supérieure ou égale à 1  
30 équivalent par rapport au composé de formule (IVA) ou (IVB) et/ou inférieure à 1 équivalent par rapport à l'hydroxylamine.

Le mélange comprenant au moins un composé de formule (IVA) ou (IVB) et d'hydroxylamine peut être chauffé, et en particulier porté à reflux, par exemple pour une durée variant de 30 minutes à 3 heures.

Selon une variante particulière, les procédés de préparation selon l'invention  
5 peuvent comprendre une étape de récupération du produit de formule (VA) ou (VB), notamment par recristallisation.

Toutefois, le composé obtenu peut ne pas être purifié et être utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Les procédés de préparation selon l'invention comprennent une étape de  
10 transformation des composés (VA) ou (VB) par réarrangement de Beckmann, selon un procédé classique, tel que décrit par exemple par Donaruma et Heldt dans Org. React. (NY) 1960, 11, 1. En particulier, le réarrangement de Beckmann peut être effectué en présence d'une quantité efficace d'un réactif tel que, par exemple  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{HSO}_4$  concentré, acide formique,  $\text{SO}_2$  liquide, HMPA,  $\text{SOCl}_2$ , gel de silice,  $\text{P}_5\text{O}_5$ -acide méthanesulfonique,  
15  $\text{HCl}$ -acide acétique-anhydride acétique ou acide polyphosphorique (PPA).

Le dérivé  $\text{PCl}_5$  s'avère particulièrement avantageux notamment par son efficacité. Il est généralement mis en présence avec l'oxime de formule (VA) ou (VB) en excès molaire, notamment dans un rapport molaire supérieur à 2, en particulier supérieur ou égal à 3, et tout particulièrement allant de 3 à 6.

20 Le réarrangement de Beckmann peut être effectué dans de nombreux solvants comme par exemple pyridine, acide acétique, phénol, toluène, benzène, éther, méthylamine, cyclohexylamine, morpholine, dioxane, tétrahydrofuranne (THF), chloroforme, dichlorométhane, solution aqueuse d'acide chlorhydrique, et en particulier dans du dichlorométhane.

25 Selon un mode de réalisation particulier, l'oxime de formule (VA) et (VB) en solution est ajoutée goutte à goutte à la solution de  $\text{PCl}_5$ , par exemple à 0 °C et la réaction est poursuivie à température ambiante. A l'issue de la réaction, le mélange réactionnel est neutralisé, par exemple par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  saturée, traité par un solvant organique, comme du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séché, filtré puis concentré.

30 Le produit ainsi obtenu peut être utilisé sans autre purification dans l'étape de réduction suivante.

Le produit issu du réarrangement de Beckmann, isolé ou non, peut être réduit par une quantité efficace d'au moins un réducteur métallique, tel que par exemple du magnésium, du zinc ou du fer, et en particulier du zinc.

5 Ce réducteur métallique est généralement utilisé en excès molaire, et notamment environ 6 équivalents.

Cette réduction peut avoir lieu dans différents solvants comme par exemple l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol ou leurs mélanges.

La température à laquelle cette réduction a lieu peut notamment varier de 0 °C à la température d'ébullition du solvant utilisé.

10 Le produit formé à l'issue de cette réduction peut être utilisé sans autre purification dans une autre étape de réduction, impliquant un traitement par une quantité efficace de réducteur, notamment du  $\text{BH}_3$  et en particulier de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,  $\text{POCl}_3/\text{NaBH}_4$ ,  $\text{PCl}_5/\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  ou hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL).

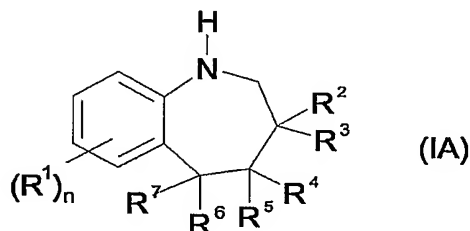
15 Cette seconde réduction peut être effectuée à reflux du solvant, notamment à reflux du THF.

Ce mode de réduction impliquant les deux types de réductions consécutives conduit à des composés de formule (IA) ou (IB) dans lesquels  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  sont des atomes d'hydrogène.

20 Selon une autre variante, la réduction peut être effectuée en une étape unique avec une quantité efficace de  $\text{NaBH}_4$ , le  $\text{NaBH}_4$  est généralement présent en excès molaire par rapport au produit de réarrangement de Beckmann. Dans ce mode de réalisation particulier, le réarrangement de Beckmann et la réduction par  $\text{NaBH}_4$  peuvent être effectués séquentiellement dans le même récipient.

25 Dans le produit de formule (IA) ou (IB) obtenu à l'issue de cette réduction, les groupes  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  sont des atomes de chlore.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet des composés de formule générale (IA)





dans laquelle :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus, et notamment  $R^7$  peut représenter  $-XR^8$ ,  $XR^8$  étant tel que défini ci-dessus.

Par exemple, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) dans laquelle  $n = 1$ , et en particulier dans laquelle  $R^1$  est en position para.

Selon une variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule (IA) dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle.

Selon une autre variante de l'invention, le composé benzazépine peut répondre à la formule générale (IA) dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun un atome de chlore.

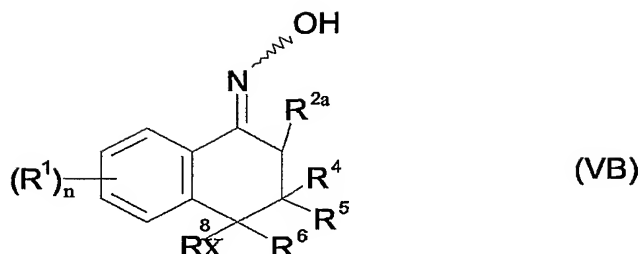
En particulier, le groupement  $R^7$  peut représenter :

- un groupement  $-XR^8$  dans lequel  $X$  peut représenter un atome d'oxygène et  $R^8$  peut être un groupement acyle comme par exemple  $-C(=O)C(CH_3)_3$ , ou
- un groupement  $-(CH_2)_p CN$  dans lequel  $p$  peut représenter un entier allant de 1 à 10, et notamment 1, 2, 3 ou 4.

Parmi les composés de formule (IA) ou (IB) on peut citer :

- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo-azépin-5-yle,
- le (7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile,
- le 2,2-diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]-azépin-5-yle, et
- leurs dérivés.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule générale (VB)

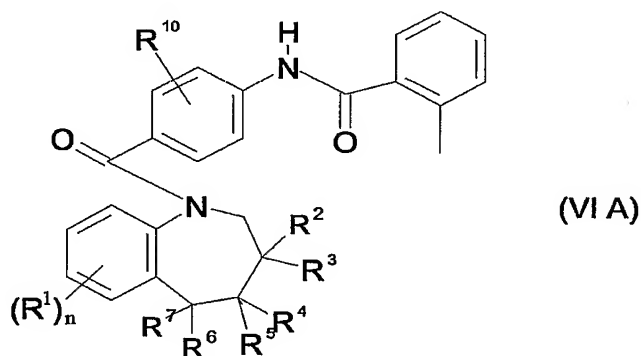


dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus.

- 5 Plus particulièrement, ce composé peut être choisi parmi
- le 2,2-diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-1-yle,
  - le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et
  - 10 - le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et
  - leurs dérivés.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de  
15 benzazépine de formule générale (VIA) :

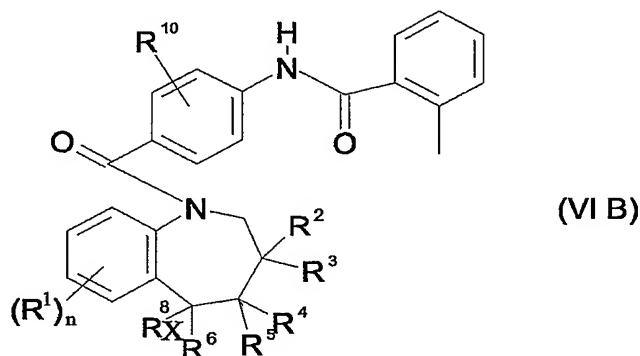


dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus, et

$R^{10}$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un  
20 groupement méthyle, comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IIA) en un composé de formule (IA) selon un procédé conforme à l'invention.

La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIB) :



5 dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , X et n sont tels que définis ci-dessus, et

$R^{10}$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle, comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IVB) en un composé de formule (IB), selon un procédé conforme à l'invention.

10

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

### Exemples

15

#### **Préparation des composés de formule générale (IIA)**

Méthode générale 1 :

20

A une solution contenant 1 mmol de dérivé halogéné dans l'acétone (2 mL) à 0 °C à l'abri de la lumière et sous argon sont ajoutés, par portions, 1,1 équivalents d'O-éthylxanthate de potassium. La solution est mise sous agitation pendant 1 heure à température ambiante, ensuite, l'acétone est évaporée sous vide et le résidu est repris au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et

25 concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par cristallisation.

Exemple 1 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-chloro-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

En suivant la méthode générale 1, on prépare une solution de 20 g. (85,6 mmol) de *p*-chloro-bromoacétophénone dans 172 mL d'acétone à 0 °C et 15,1 g. (94,2 mmol) d'*O*-éthylxanthate de potassium sont ajoutés à cette solution. Après cristallisation dans l'eau le produit titre est obtenu avec un rendement de 96 % sous forme de cristaux jaunes (p. f. = 64 – 65 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 7,96 (d, 2H, *CH* arom, *J* = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, *CH* arom, *J* = 7,5 Hz), 4,63 (q, 2H, O-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 6,9 Hz), 4,62 (s, 2H, CO-*CH*<sub>2</sub>), 1,39 (t, 3H, *CH*<sub>3</sub>, *J* = 7,1 Hz) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz) : 213,1 (CS), 194,8 (CO), 140,3 (C-CO), 134,2 (C-Cl), 129,9 (CH arom), 129,1 (CH arom), 70,9 (CO-*CH*<sub>2</sub>), 43,4 (O-*CH*<sub>2</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>).

Exemple 2 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-fluoro-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

En suivant la méthode générale 1, on fait une solution de 20 g. (115,5 mmol) de *p*-fluoro-γ-chloroacétophénone dans 232 mL d'acétone à 0° C et 20,4 g. (127,4 mmol) d'*O*-éthylxanthate de potassium sont ajoutés à cette solution. Après recristallisation au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / éther de pétrole, le produit titre est obtenu avec un rendement de 98 % sous forme de cristaux jaunes (p. f. = 58 – 61 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8,07 (dd, 2H, *CH* arom, *J* = 10 et 6 Hz), 7,18 (t, 2H, *CH* arom, *J* = 8 Hz), 4,64 (s, 2H, CO-*CH*<sub>2</sub>), 4,63 (q, 2H, O-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 6 Hz), 1,4 (t, 3H, *CH*<sub>3</sub>, *J* = 7,1 Hz) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz) : 213,29 (CS), 190,93 (CO), 167,43 (C-CO), 167,43 ; 164,88 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 256 Hz), 131,32 (CH arom), 131,23 (CH arom), 116,19 (CH arom), 115,97 (CH arom), 70,92 (CH<sub>2</sub>-S), 43,48 (O-*CH*<sub>2</sub>), 13,73 (CH<sub>3</sub>) ; MS (ICP; *m/z*) : 276 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 259 (MH<sup>+</sup>) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 1688 (C=O), 1233 (C=S), 1052 (S-(S)C-O).

Exemple 3 : Dithiocarbonate 5-[2-(4-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthyl]-O-éthyle

Préparé selon le protocole décrit dans la traduction Letters, 1997, 38, 1759-1762.

**Préparation des produits de formule générale (IIIA)****Méthode générale 2 :**

A une solution de 1 mmole de xanthate de formule (IIA) dans du 1,2-dichloroéthane (1 mL) sont ajoutés 2 équivalents de l'oléfine de formule générale (A). La

solution est portée à reflux et dégazée sous atmosphère d'argon. Après 15 minutes à reflux, 0,05 mmole de peroxyde de dilauroyle (DLP) est ajoutée au mélange réactionnel et 0,02 mmole toutes les 1,5 heures jusqu'à la consommation totale du produit de départ. Quand la réaction est finie, le solvant est évaporé sous vide et le produit purifié par chromatographie.

Exemple 4 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-chloro-phényl)-4-oxo-butyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 5 g. (18 mmol) de xanthate de l'exemple 1 et de 5,38 mL (3,1 g, 36,3 mmol) de pivalate de vinyle dans 18 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) avec 97 % de rendement (huile jaune). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7,89 (d, 2H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8$  Hz), 7,44 (d, 2H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8$  Hz), 6,71 (t, 1H,  $\text{CH-S}$ ,  $J = 8$  Hz), 4,62 (dq, 2H,  $\text{O-CH}_2$ ,  $J = 8$  et 4 Hz), 3,1 (dt, 2H,  $\text{CO-CH}_2$ ,  $J = 7,3$  et 3,2 Hz), 2,41 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 1,41 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 8$  Hz), 1,2 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 210,02 (CS), 196,67 (CO), 176,77 (O-CO), 139,75 (C-CO), 134,82 (C-Cl), 129,47 (2C,  $\text{CH}$  arom), 129,03 (2C,  $\text{CH}$  arom), 80,21 (CH-S), 70,33 (O- $\text{CH}_2$ ), 38,9 (C-( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 34,18 (CO- $\text{CH}_2$ ), 28,46 (CH- $\text{CH}_2$ ), 27,01 (3C,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 13,73 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 403 et 405 ( $\text{MH}^+$ ), 301 et 303 ( $\text{MH}^+\text{-OPiv}$ ) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 1738 (O-C=O), 1692 (C=O), 1229 (C=S), 1050 (S-C).

Exemple 5 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-fluoro-phényl)-4-oxo-butyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 5 g. (19,3 mmol) de xanthate de l'exemple 2 et de 5,72 mL (4,9 g, 38,7 mmol) de pivalate de vinyle dans 19 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) avec 90 % de rendement (huile jaune). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7,97 (dd, 2H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,8$  et 5,2 Hz), 7,14 (t, 2H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,2$  Hz), 6,71 (t, 1H,  $\text{CH-S}$ ,  $J = 8$  Hz), 4,63 (m, 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3,1 (dt, 2H,  $\text{CO-CH}_2$ ,  $J = 7,5$  et 2,9 Hz), 2,40 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 1,42 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 8$  Hz), 1,2 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 210,16 (CS), 196,4 (CO), 176,88 (O-CO), 167,2 ; 164,6 (d, 1C, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 255$  Hz), 116,22 (C-CO),

130,81 (CH arom), 130,72 (CH arom), 116,0 (CH arom), 115,79 (CH arom), 80,36 (CH-S), 70,40 (O-CH<sub>2</sub>), 45,53 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,19 (CO-CH<sub>2</sub>), 28,61 (CH-CH<sub>2</sub>), 27,07 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13,79 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

5 Exemple 6 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-éthoxythiocarbonylsulfanyl-4-(4-méthoxy-phényl)-4-oxo-butyle

Selon la méthode générale 2, 0,5 g (1,85 mmol) de xanthate de l'exemple 3 et 0,55 mL (2,7 mmol) de pivalate de vinyle sont dissous dans 2 mL de 1,2-dichloroéthane.

10 Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 :5)) pour donner le produit titre avec 86 % de rendement (huile jaune). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7,92 (d, 2H, CH arom, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 2H, CH arom, J = 8,8 Hz), 6,71 (t, 1H, CH-S, J = 8 Hz), 4,65-4,59 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,08 (dq, 2H, CO-CH<sub>2</sub>, J = 7,2 et 4,4 Hz), 2,42-2,35 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 1,41 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 6 Hz), 1,19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 210,3 (CS), 196,6 (CO), 176,9 (O-CO), 163,7 (C-CO), 130,9 (C-OMe), 130,4 (CH arom), 113,9 (CH arom), 80,4 (CH-S), 70,4 (O-CH<sub>2</sub>), 55,6 (OCH<sub>3</sub>), 43,5 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33,9 (CO-CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH-CH<sub>2</sub>), 27,1 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13,8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 416 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 399 (MH<sup>+</sup>), 297 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 1738 (O-C=O), 1683 (C=O), 1229 (C=S), 1051 (S-(S)C-O).

20

Exemple 7 : Dithiocarbonate 5-[1-cyanométhyl-4-(4-fluoro-phényl)-4-oxo-butyl]-O-éthyle

En suivant la méthode générale 2, une solution de 2 g. (7,74 mmol) de xanthate de l'exemple 2 et de 1,25 mL (1,03 g, 15,48 mmol) de cyanure d'allyle dans 8 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec le DLP. Le produit titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice (éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 :1)) avec 81 % de rendement (huile jaune). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7,98 (dd, 2H, CH arom, J = 8,4 et 5,2 Hz), 7,14 (t, 2H, CH arom, J = 8,4 Hz), 4,63 (ddd, 2H, O-CH<sub>2</sub>, J = 10,2 et 7,1 et 1,4 Hz), 4,01 (dddd, 1H, CH-S, J = 15,2, 5,3, 5,3 et 5,3 Hz), 3,19 (t, 2H, CO-CH<sub>2</sub>, J = 7,2 Hz), 2,96 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CN), 2,39 (ddt, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 10,9, 7,2 et 4,3 Hz), 2,15 (dddd, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 18, 7,2, 6,8 et 6,8 Hz), 1,42 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 212,03 (CS), 196,5 (CO), 165,97 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255,2 Hz), 132,93 (C-CO), 130,7 (d, 2C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz), 117,08 (C≡N), 115,9 (d, 2C, CH arom, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 70,74 (O-CH<sub>2</sub>), 46,24 (CH-S), 35,42 (CO-CH<sub>2</sub>), 26,72 (CH<sub>2</sub>-

25

30

35

CN), 24,5 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 13,81 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); MS (ICP; m/z): 342 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 325 (MH<sup>+</sup>), 205 (MH<sup>+</sup>-SC(S)OEt); IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>): 2250 (C≡N), 1741 (C=O), 1236 (C=S), 1051 (S-(S)C-O).

## 5 Préparation des tétralones de formule (IVA) ou (IVB)

Méthode générale 3 :

Une solution de 1 mmol de composé de formule (IIIA) et de 0,1 mmol d'acide camphorsulphonique (ACS) dans le 1,2-dichloroéthane (10 mL) est portée à reflux et dégazée sous atmosphère d'argon. Après 15 minutes à reflux, 0,2 mmole de DLP est ajoutée au mélange de réactionnel et 0,2 mmole toutes les heures jusqu'à la consommation totale du produit de départ. Quand la réaction est finie, le solvant est évaporé sous vide et le produit purifié par chromatographie.

15

Exemple 8 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-chloro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalén-1-yle

En suivant la méthode générale 3, une solution de 3,5 g (8,67 mmol) de composé de l'exemple 4 et de 0,2 g (0,86 mmol) d'ACS dans 87 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) et recristallisé à l'éther de pétrole pour obtenir un solide légèrement jaune (p.f = 76 – 80 °C) avec 84 % de rendement. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 7,42 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 7,41 (s, 1H, CH arom), 6,05 (dd, 1H, CH-OPiv, J = 8 et 4 Hz), 2,9 (ddd, 1H, CO-CH<sub>2</sub>, J = 18, 10 et 4 Hz), 2,69 (ddd, 1H, CO-CH<sub>2</sub>, J = 20, 8 et 4 Hz), 2,41 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,26 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,25 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 195,32 (CO), 177,34 (O-CO), 142,5 (C-CO), 139,94 (C-Cl), 129,92 (C-C-CO), 128,91 (CH arom), 128,64 (CH arom), 127,45 (CH arom), 67,99 (CH-OPiv), 38,66 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,24 (CO-CH<sub>2</sub>), 28,14 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27,14 (3C, CH<sub>3</sub>); MS (ICP; m/z): 297 et 299 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 281 et 283 (MH<sup>+</sup>), 180 et 182 (MH<sup>+</sup>-OPiv); IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>): 1733 (O-C=O), 1696 (C=O), 1143 (O-C=O); Microanalyse calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Cl: C, 64,17; H, 6,103. Trouvée: C, 64,04; H, 6,25.

Exemple 9 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

En suivant la méthode générale 3, une solution de 3 g (7,76 mmol) de composé de l'exemple 5 et de 0,18 g (0,77 mmol) d'ACS dans 78 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre (huile jaune) est obtenu avec 54 % de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,97 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 8,8 et 5,2 Hz), 7,12 (m, 2H, *CH* arom), 6,06 (dd, 1H, *CH*-OPiv, *J* = 8 et 4 Hz), 2,89 (ddd, 1H, CO-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 20, 8 et 4 Hz), 2,68 (ddd, 1H, CO-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 16,8, 8 et 4 Hz), 2,42 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 2,24 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 1,25 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz): 195,4 (CO), 176,3 (O-CO), 144,5 (C-F), 130,59 (d, 1C, *CH* arom, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10,5 Hz), 116,41 (d, 1C, *CH* arom, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 115,94 (C-CO), 115,50 (C-CCO), 114,4 (d, 1C, *CH* arom, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 68,62 (*CH*-OPiv), 39,09 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,75 (CO-*CH*<sub>2</sub>), 28,7 (CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 27,17 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Exemple 10 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

Selon la méthode générale 3, 3 g (7,5 mmol) de composé de l'exemple 6 sont dissous dans 75 mL de 1,2-dichloroéthane et traités avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) et recristallisé à l'éthanol pour obtenir un solide jaune (p.f = 80 °C) avec 30 % de rendement. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,06 (d, 1H, *CH* arom, *J* = 8 Hz), 6,96 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 8 et 4 Hz), 6,89 (d, 1H, *CH* arom, *J* = 4 Hz), 6,08 (dd, 1H, *CH*-OPiv, *J* = 8 et 4 Hz), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,87 (ddd, 1H, CO-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 18, 9 et 6 Hz), 2,66 (ddd, 1H, CO-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 16, 8 et 4 Hz), 2,45-2,37 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 2,29-2,21 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 1,26 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz): 195,75 (CO), 177,91 (O-CO), 163,99 (C-CO), 143,7 (C-OMe), 129,85 (*CH* arom), 125,47 (C-C-CO), 114,94 (*CH* arom), 111,92 (*CH* arom), 69,13 (*CH*-OPiv), 55,59 (OCH<sub>3</sub>), 39,07 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34,61 (CO-*CH*<sub>2</sub>), 28,77 (CO-CH<sub>2</sub>-*CH*<sub>2</sub>), 27,18 (3C, CH<sub>3</sub>); MS (ICP; m/z): 294 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 277 (MH<sup>+</sup>), 176 (MH<sup>+</sup>-OPiv); IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>): 1731 (O-C=O), 1687 (C=O), 1146 (O-C=O); Microanalyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 69,54; H, 7,3. Trouvée: C, 69,07; H, 7,27.



**Exemple 11 : (7-Fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yl)-acétonitrile**

En suivant la méthode générale 3, une solution de 2 g (6,14 mmol) de composé de l'exemple 7 et de 0,143 g (0,61 mmol) d'ACS dans 61 mL de 1,2-dichloroéthane est portée à reflux et traitée avec du DLP. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (8:2) et recristallisé à l'éther de pétrole pour obtenir un solide jaune (p.f = 126 - 128 °C) avec 36 % de rendement. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8,12 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 9 et 5,8 Hz), 7,1 (dt, 1H, *CH* arom, *J* = 8,2 et 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, *CH* arom, *J* = 9,6 Hz), 3,38 (tt, 1H, *CH*, *J* = 11,6 et 6,1 Hz), 2,75-2,83 (m, 3H, CO-CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>-CN), 2,68 (ddd, 1H, CH<sub>2</sub>-CN, *J* = 18, 7,4 et 5 Hz), 2,45 (dddd, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, *J* = 19, 9,4 et 4,6 Hz), 2,2-2,28 (m, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz) : 194,9 (CO), 166,06 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 256 Hz), 146,05 (C-CO), 131,3 (d, 1C, *CH* arom, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10,9 Hz), 121,98 (C≡N), 117,64 (C-CCO), 115,86 (d, 1C, *CH* arom, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 114,24 (d, 1C, *CH* arom, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 35,14 (CH), 34,95 (CO-CH<sub>2</sub>), 27,58 (CH<sub>2</sub>-CN), 22,95 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; MS (ICP; *m/z*) : 221 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 204 (MH<sup>+</sup>) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 2254 (C≡N), 1693 (C=O), 1250(C-F) ; Microanalyse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NOF : C, 70,93 ; H, 4,96 ; N, 6,44. Trouvée : C, 70,53 ; H, 5,03 ; N, 6,56.

**Préparation des oximes de formule (VA) ou (VB)**

Méthode générale 4 :

A une solution contenant 1 mmol de tétralone de formule (IVA) ou (IVB) dans l'éthanol (0,75 mL) est ajoutée une autre solution faite de 1,3 équivalents de NH<sub>2</sub>OH·HCl et 1,2 équivalents d'acétate de sodium dans l'eau (0,3 mL). La solution résultante est portée à reflux pendant 2 heures, ensuite, l'éthanol est évaporé sous vide et le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

**Exemple 12 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle**

En suivant la méthode générale 4, à une solution de 1,99 g (7,11 mmol) de tétralone de l'exemple 8 dans 5,3 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,596 g (9,24 mmol) de NH<sub>2</sub>OH·HCl et 1,16 g (8,53 mmol) d'acétate de sodium dans 2,1 mL d'eau. La

mélange est porté à reflux et traitée de la façon décrite. Ensuite, le produit titre est recristallisé dans l'éther de pétrole et un solide jaune (p. f. = 110 – 112 °C) est isolé avec un rendement de 96 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 9,19 (sl, 1H, *OH*), 7,86 (d, 1H, *CH* arom, *J* = 8 Hz), 7,35 (d, 1H, *CH* arom, *J* = 4 Hz), 7,29 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 8 et 4 Hz), 5,89 (t, 1H, *CH*-OPiv, *J* = 4 Hz), 2,93 (t, 2H, C(NOH)-*CH*<sub>2</sub>, *J* = 6 Hz), 2,07 (m, 2H, *CH*-*CH*<sub>2</sub>), 1,22 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 178,03 (O-CO), 153,35 (C-NOH), 138,27 (C-C(NOH)), 135,65 (C-Cl), 129,04 (CH arom), 128,87 (C-C-C(NOH)), 128,0 (CH arom), 125,69 (CH arom), 68,99 (CH-OPiv), 39,09 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27,19 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,33 (C(NOH)-CH<sub>2</sub>), 19,33 (CH-CH<sub>2</sub>).

10

Exemple 13 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

En suivant la méthode générale 4, à une solution de 1,14 g (4,31 mmol) de tétralone de l'exemple 9 dans 3,2 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,362 g (5,6 mmol) de NH<sub>2</sub>OH·HCl et 0,425 g (5,17 mmol) d'acétate de sodium dans 1,3 mL d'eau. La réaction est portée à reflux et traitée de la façon décrite. Ensuite, le produit est recristallisé dans l'éther de pétrole et un solide jaune (p. f. = 125 – 128 °C) est isolé avec un rendement de 92 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 9,10 (sl, 1H, *OH*), 7,92 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 8,8 et 6 Hz), 7,05 (dt, 1H, *CH* arom, *J* = 8,5 et 2,5 Hz), 7,02 (dd, 1H, *CH* arom, *J* = 8,2 et 3 Hz), 5,89 (dd, 1H, *CH*-OPiv, *J* = 7 et 3,8 Hz), 2,94 (m, 2H, C(NOH)-*CH*<sub>2</sub>), 2,07 (m, 2H, *CH*-*CH*<sub>2</sub>), 1,23 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz) : 178,04 (O-CO), 164,7 ; 162,21 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250 Hz), 153,32 (C(NOH)), 139,2 (d, 1C, CH arom, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8 Hz), 126,55 (C-C(NOH)), 116,19 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 114,35 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 69,13 (CH-OPiv), 39,08 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27,18 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,47 (C(NOH)-CH<sub>2</sub>), 19,48 (CH-CH<sub>2</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 297 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 280 (MH<sup>+</sup>), 179 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 3593 (N-*OH*), 3300 (OH, liaison Hydrogène), 1730 (O-C=O), 1279 (O-C=O).

Exemple 14 : 2,2-Diméthyl-propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yle

Selon la méthode générale 4, 0,065 g (1,011 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,127 g (0,933 mmol) d'acétate de sodium sont dissous dans 0,2 mL

d'eau. Cette solution est ajoutée a une solution contenant 0,215 g (0,778 mmol) de tétralone de l'exemple 10 dans 0,6 mL d'éthanol et portée à reflux. Après traitement, le produit titre est recristallisé à l'éther de pétrole et on obtient un solide jaune (p. f. = 114 – 115 °C) avec un rendement de 92 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 9,34 (sl, 1H, OH), 7,86 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 6,9 (d, 1H, CH arom, J = 2 Hz), 6,87 (dd, 1H, CH arom, J = 7,8 et 2,2 Hz), 5,91 (dd, 1H, CH-OPiv, J = 6 et 4 Hz), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,93 (t, 2H, C(NOH)-CH<sub>2</sub>, J = 6,8 Hz), 2,04-2,11 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 1,22 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz) : 178,13 (O-CO), 160,66 (C-NOH), 153,75 (C-C(NOH)), 138,38 (C-OMe), 125,8 (CH arom), 122,99 (C-C-C(NOH)), 115,38 (CH arom), 112,15 (CH arom), 69,65 (CH-OPiv), 55,44 (OCH<sub>3</sub>), 39,09 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27,22 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,63 (C(NOH)-CH<sub>2</sub>), 19,43 (CH-CH<sub>2</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 292 (MH<sup>+</sup>), 191 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 3596 (N-OH), 1727 (O-C=O), 1604 (C=N-OH), 1272 (O-C=O).

**Exemple 15 :** {7-Fluoro-4-[(E)-hydroxyimino]-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalen-1-yl}-acétonitrile

En suivant la méthode générale 4, à une solution de 0,4 g (1,96 mmol) de tétralone de l'exemple 11 dans 0,9 mL d'éthanol est ajoutée une solution de 0,165 g (2,55 mmol) de NH<sub>2</sub>OH·HCl et 0,321 g (2,36 mmol) d'acétate de sodium dans 0,4 mL d'eau. La réaction est portée à reflux et traitée de la façon décrite. Le produit titre est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle / éther de pétrole pour donner un solide jaune (p. f. = 167 – 168 °C) avec un rendement de 78 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,94 (sl, 1H, OH), 7,97 (dd, 1H, CH arom, J = 8,8 et 6 Hz), 6,93-7,0 (m, 2H, CH arom), 3,16-3,22 (m, 1H, CH), 2,96 (dt, 1H, C(NOH)-CH<sub>2</sub>, J = 18,8 et 5,2 Hz), 2,73 (dtd, 1H, C(NOH)-CH<sub>2</sub>, J = 27, 8,3 et 2 Hz), 2,58-2,66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CN), 2,05-2,12 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 162,3 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250 Hz), 150,71 (C=NOH), 140,02 (C-C=NOH), 126,8 (C≡N), 126,24 (d, 1C, CH arom, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7,7 Hz), 117,77 (C-CH), 114,36 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 15 Hz), 113,56 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 34,73 (CH), 24,8 (C(NOH)-CH<sub>2</sub>), 21,93 (CH<sub>2</sub>-CN), 19,15 (CH-CH<sub>2</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 236 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 219 (MH<sup>+</sup>) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 3591 (N-OH), 1741 (C=N-OH), 1239 (O-C=O).

**Préparation des Benzazépines de formule (IA) ou (IB)**

Méthode générale 5 :

Une solution de 1 mmole de l'oxime de formule (VA) ou (VB) dans 10 ml de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte à une autre solution contenant 4 mmoles de  $\text{PCl}_5$  dans le dichlorométhane (10 mL) à  $0^\circ\text{C}$ . La solution est alors mise sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis est neutralisée avec solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ , extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. L'huile ainsi obtenue est solubilisée dans 10 mL d'acide acétique et portée à reflux, après, 6 mmoles de Zn en poudre sont ajoutées lentement dans cette solution et le reflux est maintenu pendant 30 minutes. Le mélange résultant est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé avec solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et concentré sous vide. Le produit obtenu de cette façon est alors solubilisé dans 1,5 mL de THF et ajouté goutte à goutte dans une solution de 2 mmoles de complexe  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  dans 1,5 mL de THF à  $0^\circ\text{C}$ . La solution est portée à reflux pendant 30 minutes et laissée refroidir, ensuite elle est traitée avec quelques gouttes d'une solution saturée d'acide citrique, le THF est évaporé, la phase aqueuse est basifiée avec une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie.

Exemple 16 : 2,2-Dimethyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl ester

En suivant la méthode générale 5, une solution de 1,1 g (3,71 mmol) d'oxime de l'exemple 12 dans 37 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traitée avec une solution de 3,1 g (14,8 mmol) de  $\text{PCl}_5$  dans 37 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le résidu ainsi isolé est solubilisé dans 35 mL d'acide acétique puis 1,4 g (21,45 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 1,1 (3,71 mmol) du produit ainsi obtenu dans 5,5 mL de THF est réduite avec une solution 1 M de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  dans 5,5 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un solide blanc (p.f =  $65 - 66^\circ\text{C}$ ) avec un rendement de 40 % sur les 3 étapes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7,27 (d, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 2,4$  Hz), 7,02 (dd, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,4$  et  $2,4$  Hz), 6,64 (d, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,8$  Hz), 5,84 (d, 1H,  $\text{CH-OPiv}$ ,  $J = 8$  Hz), 3,83 (sl, 1H,  $\text{NH}$ ), 3,25 (dt, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ,  $J = 13,2$  et  $4,2$  Hz), 2,93 (ddd, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ,  $J = 13,2$ ,  $9,6$  et  $3,2$  Hz), 1,8-2,0 (m, 4H,  $\text{NH-CH}_2$  et  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,27 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 177,35 (O-CO), 147,5 (C-Cl), 131,54 (C-NH), 128,14 (CH arom), 127,74 (CH arom), 125,23 (C-CN), 120,75 (CH arom), 73,72 (CH-OPiv), 47,53 (NH-CH $_2$ ), 41,7 (C- $(\text{CH}_3)_3$ ), 31,3 (CH-CH $_2$ ), 27,31 (3C,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 27,0 (NH-CH $_2$ -CH $_2$ ) ; MS (ICP; m/z) : 282 et

284 ( $\text{MH}^+$ ), 181 et 184 ( $\text{MH}^+ - \text{OPiv}$ ) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 3386 (NH), 1729 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 1151 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) ; Microanalyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$  : C, 63,94 ; H, 7,15. Trouvée : C, 63,75 ; H, 7,15.

5 Exemple 17 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle

En suivant la méthode générale 5, une solution de 0,956 g (3,42 mmol) d'oxime de l'exemple 13 dans 34 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traitée avec une solution de 2,85 g (13,6 mmol) de  $\text{PCl}_5$  dans 34 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 34 mL d'acide acétique et 1,34 g (20,5 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 0,875 g (3,13 mmol) de produit ainsi obtenu dans 4,7 mL de THF est réduite avec une solution 1 M de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  dans 4,7 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un solide blanc (p.f = 58 - 60 °C) avec un rendement de 61 % sur les 3 étapes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7,05 (dd, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 9,4$  et 3 Hz), 6,78 (td, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,3$  et 3,1 Hz), 6,68 (dd, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,4$  et 4,8 Hz), 5,84 (d, 1H,  $\text{CH}-\text{OPiv}$ ,  $J = 10$  Hz), 3,58 (sl, 1H, NH), 3,26 (dt, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ,  $J = 13,2$  et 4,2 Hz), 2,79 (td, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ,  $J = 11,7$  et 2,8 Hz), 1,7-2,0 (m, 4H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$  et  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 1,26 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100,5 MHz) : 177,2 (O-CO), 157,7 (d, 1C, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 236$  Hz), 144,4 (C-NH), 133,19 (C-CH), 120,94 (d, 1C,  $\text{CH}$  arom,  $^2J_{\text{C-F}} = 7$  Hz), 114,06 (d, 1C,  $\text{CH}$  arom,  $^2J_{\text{C-F}} = 7$  Hz), 113,71 (d, 1C,  $\text{CH}$  arom,  $^3J_{\text{C-F}} = 24$  Hz), 73,57 ( $\text{CH}-\text{OPiv}$ ), 47,57 ( $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 39,04 (C- $(\text{CH}_3)_3$ ), 32,03 ( $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 27,52 ( $\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 27,31 (3C,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; MS (ICP; m/z) : 266 ( $\text{MH}^+$ ), 165 ( $\text{MH}^+ - \text{OPiv}$ ) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 3385 (NH), 1729 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 1152 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) ; Microanalyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}$  : C, 67,9 ; H, 7,6. Trouvée : C, 67,93 ; H, 7,62.

30 Exemple 18 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle

Selon la méthode générale 5, une solution de 0,1 g (0,343 mmol) d'oxime de l'exemple 14 dans 3,4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traitée, dans un premier temps, avec 0,286 g (1,37 mmol) de  $\text{PCl}_5$  dans le dichlorométhane (3,4 mL). Deuxièmement, le brut la réaction ainsi obtenu est solubilisé dans l'acide acétique (3,4 mL) et 0,135 g (2,05 mmol) de Zn en poudre sont ajoutés. Finalement, l'amide est réduite avec 0,68 mL (0,68 mol) de solution 1

M de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  dans 1 mL de THF. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir une huile jaune avec un rendement de 21 % sur les 3 étapes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 6,93 (d, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 2,4$  Hz), 6,66-6,7 (m, 2H,  $\text{CH}$  arom), 5,87 (d, 1H,  $\text{CH-OPiv}$ ,  $J = 9,2$  Hz), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,24 (dt, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ,  $J = 12,8$  et  $4,2$  Hz), 2,78 (td, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ,  $J = 11,7$  et  $2,8$  Hz), 1,75-2,0 (m, 4H,  $\text{CH-CH}_2$  et  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,28 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 189,11 (O-CO), 141,93 (C-OMe), 134,04 (C-NH), 130,24 (C-CH), 120,99 (CH arom), 112,97 (CH arom), 112,49 (CH arom), 74,06 (CH-OPiv), 55,57 ( $\text{OCH}_3$ ), 48,23 ( $\text{NH-CH}_2$ ), 39,1 (C- $(\text{CH}_3)_3$ ), 32,33 ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 27,73 ( $\text{CH-CH}_2$ ), 27,38 (3C,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 278 ( $\text{MH}^+$ ), 177 ( $\text{MH}^+\text{-OPiv}$ ) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 3450 (NH), 1727 (O-C=O), 1156 (O-C=O).

Exemple 19 : (7-Fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile

En suivant la méthode générale 5, une solution de 0,25 g (1,14 mmol) d'oxime de l'exemple 15 dans 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traitée avec une solution de 0,954 g (4,58 mmol) de  $\text{PCl}_5$  dans 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans 12 mL d'acide acétique et 0,45 g (6,87 mmol) de Zn sont ajoutés. Une solution de 0,25 g (1,14 mmol) de produit ainsi obtenu dans 2 mL de THF est réduite avec 2,3 mL (2,3 mmol) de solution 1 M de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  dans 2 mL de THF selon le procédé général. Le produit titre est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9:1) pour obtenir un solide blanc (p.f = 74 - 75 °C) avec un rendement de 39 % sur les 3 étapes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 6,84 (dd, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 9,2$  et  $2,4$  Hz), 6,78 (td, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,2$  et  $3$  Hz), 6,67 (dd, 1H,  $\text{CH}$  arom,  $J = 8,4$  et  $4,8$ ), 3,59 (sl, 1H, NH), 3,19-3,29 (m, 2H,  $\text{CH}$  et  $\text{NH-CH}_2$ ), 3,0 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $J = 16,6$  et  $8,6$  Hz), 2,81 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $J = 16,6$  et  $7,4$  Hz), 2,72 (ddd, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ,  $J = 12,6$ ,  $10,8$  et  $2$  Hz), 2,05-2,1 (m, 1H,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,84-1,95 (m, 1H,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,71-1,79 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 157,78 (d, 1C, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 241$  Hz), 145,67 (C-NH), 134,36 (d, 1C, CH arom,  $^3J_{\text{C-F}} = 6$  Hz), 121,75 (C $\equiv$ N), 119,17 (C-CH), 116,66 (d, 1C, CH arom,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,1$  Hz), 114,25 (d, 1C, CH arom,  $2J_{\text{C-F}} = 19,1$  Hz), 48,97 ( $\text{NH-CH}_2$ ), 42,49 (CH), 29,94 ( $\text{CH}_2\text{-CN}$ ), 26,11 ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 19,12 ( $\text{CH-CH}_2$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 206 ( $\text{MH}^+$ ) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 3384 (NH), 2246 (C $\equiv$ N), 1253 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}$  : C, 70,57 ; H, 6,42. Trouvée : C, 70,42 ; H, 6,55.

Exemple 20 : 2,2-Diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle

5 A une solution de 0,28 g (1,35 mmol) de  $\text{PCl}_5$  dans 1,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à 0 °C est ajouté, goutte à goutte, une solution de 0,1 g (0,338 mmol) d'oxime de l'exemple 12 dans le même solvant. La réaction est alors mise sous agitation à température ambiante jusqu'à la disparition du produit de départ. Ensuite, la réaction est refroidie à 0 °C et une suspension de 0,128 g (3,38 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  dans 0,3 mL d'éthanol est ajoutée

10 doucement dans le milieu réactionnel. L'agitation est maintenue à 0 °C jusqu'à la fin de la réaction. Finalement, le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 : 5) pour fournir un solide blanc (p. f. = 103 -104 °C) avec un rendement de 48

15 % sur les 2 étapes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7,21 (d, 1H, *CH* arom,  $J = 2$  Hz), 7,10 (d, 1H, *CH* arom,  $J = 8,8$  et 2,4 Hz), 6,72 (d, 1H, *CH* arom,  $J = 8,4$  Hz), 6,03 (t, 1H, *CH*-OPiv,  $J = 5,6$  Hz), 4,22 (sl, 1H, *NH*), 3,75 (dd, 1H, *CH-CH}\_2*,  $J = 14,8$  et 6,8 Hz), 3,57 (d, 1H, *CH-CH}\_2*,  $J = 14$  Hz), 3,86 (d, 2H, *NH-CH}\_2*,  $J = 4$  Hz), 1,29 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 177,0 (O-CO), 145,21 (C-Cl), 142,32 (C-NH), 128,52 (*CH* arom),

20 128,23 (*CH* arom), 126,62 (C-CH), 120,98 (*CH* arom), 88,36 ( $\text{CCl}_2$ ), 69,19 (*CH*-OPiv), 61,65 (*CH-CH}\_2*), 50,08 (*NH-CH}\_2*), 38,97 (C- $(\text{CH}_3)_3$ ), 27,27 (3C,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 350 et 352 ( $\text{MH}^+$ ), 248 et 250 ( $\text{MH}^+$ -OPiv) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) : 3446 (NH), 1735 (O-C=O), 1139 (O-C=O) ; Microanalyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}_3$  : C, 51,38 ; H, 5,17. Trouvée : C, 51,31 ; H, 5,16.

25

Méthode générale 6 :

Une solution contenant X mmol d'amine et 4 X mmol de triéthylamine, dissous dans le dichlorométhane (5 mL / mmol), est agité à 0 °C dans un bain d'eau glacée.

30 A cette solution sont ajoutés goutte à goutte 3 X mmol de chlorure d'acide dissous dans 5 mL / mmol de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est laissé à 0 °C pendant 15 minutes, puis on le laisse revenir à température ambiante. Quand le produit de départ est entièrement consommé (à peu près 1 heure), on basifie la réaction en ajoutant quelques gouttes de solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturée et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle.

La solution est séchée, filtrée, concentrée sous vide et purifiée par chromatographie sur gel de silice.

5 Exemple 21 : 2,2-Diméthyl-propionique acid 7-chloro-1-(2-méthyl-4-nitro-benzoyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl ester

En suivant la méthode générale 6, on ajoute une solution de 0,212 g (1,06 mmol) de chlorure de 2-méthyl-4-nitrobenzoyle dans 2 mL de dichlorométhane dans une solution de 0,1 g (0,35 mmol) du composé de l'exemple 16 et de 2 mL (0,143 g, 1,41 mmol) de triéthylamine dans 0,1 mL de dichlorométhane. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 : 1) pour donner un solide blanc (p. f. = 58 - 60 °C) avec un rendement de 98 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7,92 (d, 1H, CH arom, J = 2 Hz), 7,77 (dd, 1H, CH arom, J = 8,2 et 2,2 Hz), 7,15 (d, 1H, CH arom, J = 8,4), 7,14 (s, 1H, CH arom), 6,85 (dd, 1H, CH arom, J = 8 et 2,4 Hz), 6,51 (d, 1H, CH arom, J = 8,4 Hz), 5,95 (dd, 1H, CH-OPiv, J = 5,6 et 2,6 Hz), 4,74 (dt, 1H, N-CH<sub>2</sub>, J = 14 et 4,1 Hz), 2,81 (ddd, 1H, N-CH<sub>2</sub>, J = 12, 10,1 et 2,1 Hz), 2,49 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,09-2,19 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,67-1,82 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 1,29 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 177,2 (O-CO), 167,9 (N-CO), 147,7 (C-NO<sub>2</sub>), 141,8 (C-NH), 140,2 (C-CO), 137,64 (C-Cl), 137,4 (C-CH), 134,28 (C-CH<sub>3</sub>), 128,88 (CH arom), 128,0 (CH arom), 127,59 (CH arom), 125,26 (CH arom), 124,65 (CH arom), 121,0 (CH arom), 71,83 (CH-OPiv), 46,6 (N-CH<sub>2</sub>), 39,14 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32,02 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27,33 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,4 (CH-CH<sub>2</sub>), 20,23 (Ar-CH<sub>3</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 463 et 465 (MH<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 446 et 448 (MH<sup>+</sup>), 342 et 344 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 1735 (O-C=O), 1659 (N-C=O), 1529 (NO<sub>2</sub>), 1139 (O-C=O).

25

Exemple 22 : 2,2-Diméthyl-propionate de 7-fluoro-1-(2-méthyl-4-nitro-benzoyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yle

En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,05 g (0,18 mmol) de benzazépine de l'exemple 17 et de 0,1 mL (0,076 g, 0,75 mmol) de triéthylamine dans 1 mL de dichlorométhane avec 0,112 g (0,565 mmol) de chlorure de 2-méthyl-4-nitrobenzoyle. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (9 : 1) pour donner une huile jaune avec un rendement de 97 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7,98 (d, 1H, CH arom, J = 2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, CH arom, J = 8,6 et 2,6 Hz), 7,22 (d, 1H, CH arom, J = 8,8), 6,94 (d, 1H, CH

35



arom,  $J = 8,8$  Hz), 6,63 (d, 1H,  $CH$  arom,  $J = 5,2$  Hz), 6,63 (s, 1H,  $CH$  arom), 6,03 (dd, 1H,  $CH$ -OPiv,  $J = 11,4$  et 3 Hz), 4,81 (dt, 1H,  $N-CH_2$ ,  $J = 13,6$  et 4,2 Hz), 2,88 (td, 1H,  $N-CH_2$ ,  $J = 12,1$  et 2 Hz), 2,56 (s, 3H,  $Ar-CH_3$ ), 2,16-2,25 (m, 2H,  $N-CH_2-CH_2$ ), 1,75-1,9 (m, 2H,  $CH-CH_2$ ), 1,36 (s, 9H,  $CH_3$ ) ; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz) : 177,2 (O-CO), 168,04 (N-CO), 162,04 (d, 1C, C-F,  $^1J_{C-F} = 248$  Hz), 147,7 (C- $NO_2$ ), 142,05 (C-N), 137,58 (C-CO), 134,85 (C-CH), 129,38 (d, 1C,  $CH$  arom,  $^2J_{C-F} = 10,5$  Hz), 127,54 (d, 1C,  $CH$  arom), 125,22 (d, 1C,  $CH$  arom,  $^2J_{C-F} = 4,2$  Hz), 120,9 ( $CH$  arom), 120,2 ( $CH$  arom), 114,84 (C- $CH_3$ ), 111,63 (d, 1C,  $CH$  arom,  $^3J_{C-F} = 28$  Hz), 71,99 ( $CH$ -OPiv), 46,63 ( $N-CH_2$ ), 39,06 (C- $(CH_3)_3$ ), 32,15 ( $N-CH_2-CH_2$ ), 27,33 (3C,  $(CH_3)_3$ ), 25,48 ( $CH-CH_2$ ), 19,89 ( $Ar-CH_3$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 446 ( $MH^+ + NH_3$ ), 429 ( $MH^+$ ), 326 ( $MH^+ - OPiv$ ) ; IR ( $cm^{-1}$ ,  $CCl_4$ ) : 1735 (O-C=O), 1659 (N-C=O), 1529 ( $NO_2$ ), 1346 ( $NO_2$ ), 1139 (O-C=O).

**Exemple 23 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-(4-amino-2-méthyl-benzoyl)-7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5-yle**

A une solution de 0,15 g (0,337 mmol) du composé de l'exemple 21 dans 0,6 mL d'éthanol et 0,2 mL d'HCl concentré à reflux sont ajoutés 0,32 g (1,68 mmol) de  $SnCl_2$ . La réaction est chauffée à cette température jusqu'à la consommation totale du produit de départ (1h 30). Ensuite, la réaction est laissée revenir à température ambiante, la solution est basifiée par l'addition d'une solution saturée de  $Na_2CO_3$ , extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (4:1) pour fournir des cristaux blancs (p. f. = 185 -186 °C) avec un rendement de 82 %. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) : 7,22 (s, 1H,  $CH$  arom), 6,93 (d, 1H,  $CH$  arom,  $J = 8$  Hz), 6,73 (d, 1H,  $CH$  arom,  $J = 8$ ), 6,56 (d, 1H,  $CH$  arom,  $J = 8$  Hz), 6,4-6,46 (m, 2H,  $CH$  arom), 6,22 (d, 1H,  $CH$  arom,  $J = 8$  Hz), 6,02 (d, 1H,  $CH$ -OPiv,  $J = 7,4$  Hz), 4,84 (d, 1H,  $N-CH_2$ ,  $J = 8,4$  Hz), 3,7 (sl, 2H,  $NH$ ), 3,78 (t, 1H,  $N-CH_2$ ,  $J = 12$  Hz), 2,37 (s, 3H,  $Ar-CH_3$ ), 2,05-2,21 (m, 2H,  $N-CH_2-CH_2$ ), 1,68-1,77 (m, 2H,  $CH-CH_2$ ), 1,35 (s, 9H,  $CH_3$ ) ; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100,5 MHz) : 177,07 (O-CO), 170,4 (N-CO), 147,14 (C-CO), 139,34 (C-NCO), 137,75 (C-Cl), 132,65 (C- $NH_2$ ), 129,58 ( $CH$  arom), 128,71 ( $CH$  arom), 127,75 ( $CH$  arom), 125,57 (C-CH), 124,22 ( $CH$  arom), 116,62 ( $CH$  arom), 114,32 (C- $CH_3$ ), 111,88 ( $CH$  arom), 72,1 ( $CH$ -OPiv), 46,18 ( $N-CH_2$ ), 39,05 (C- $(CH_3)_3$ ), 32,05 ( $N-CH_2-CH_2$ ), 27,32 (3C,  $(CH_3)_3$ ), 25,56 ( $CH-CH_2$ ), 20,1 ( $Ar-CH_3$ ) ; MS (ICP;  $m/z$ ) : 433 et 435 ( $MH^+ + NH_3$ ), 416 et 418

(MH<sup>+</sup>), 312 et 314 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 3400 (NH<sub>2</sub>), 1734 (O-C=O), 1651 (N-C=O), 1142 (O-C=O).

5 Exemple 24 : 2,2-Diméthyl-propionate de 1-(4-amino-2-méthyl-benzoyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yle

A une solution de 0,054 g (0,130 mmol) du composé de l'exemple 22 dans 0,3 mL d'éthanol et 0,1 mL d'HCl concentré à reflux sont ajoutés 0,124 g (0,654 mmol) de SnCl<sub>2</sub>. La réaction est chauffée à cette température jusqu'à la consommation totale du produit de départ (1h 30). Ensuite, la réaction est laissée revenir à température ambiante, la solution est basifiée par l'addition d'une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (4:1) pour fournir une huile incolore avec un rendement de 78 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :

15 6,95 (d, 1H, CH arom, J = 9,6 Hz), 6,73 (d, 1H, CH arom, J = 8 Hz), 6,56-6,66 (m, 2H, CH arom), 6,39 (s, 1H, CH arom), 6,20 (d, 1H, CH arom, J = 8,4 Hz), 6,03 (d, 1H, CH-OPiv, J = 10,4 Hz), 4,84 (d, 1H, N-CH<sub>2</sub>, J = 13,6 Hz), 3,71 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,77 (t, 1H, N-CH<sub>2</sub>, J = 12,2 Hz), 2,36 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,13-2,15 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,69-1,84 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 1,34 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,5 MHz) : 177,1 (O-CO), 170,53 (N-CO), 161,26 (d, 1C, C-F, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 150,33 (C-CO), 147,0 (CH arom), 140,08 (C-NCO), 137,62 (C-CH), 129,93 (C-NH<sub>2</sub>), 128,46 (CH arom), 116,5 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 12,6 Hz), 114,44 (d, 1C, CH arom, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 6,03 Hz), 112,17 (C-CH), 111,12 (C-CH<sub>3</sub>), 110,74 (d, 1C, CH arom, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 26 Hz), 72,24 (CH-OPiv), 46,19 (N-CH<sub>2</sub>), 39,04 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32,17 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27,32 (3C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25,69 (CH-CH<sub>2</sub>), 19,34 (Ar-CH<sub>3</sub>) ; MS (ICP; m/z) : 399 (MH<sup>+</sup>), 298 (MH<sup>+</sup>-OPiv) ; IR (cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) : 3487 et 3399 (NH<sub>2</sub>), 1734 (O-C=O), 1649 (N-C=O), 1148 (O-C=O).

20

25

Exemple 25 : Tolvaptan

30 En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,05 g (0,12 mmol) du composé de l'exemple 23 et de 0,07 mL (0,048 g, 0,48 mmol) de triéthylamine dans 1 mL de dichlorométhane avec 0,046 g (0,301 mmol) de chlorure de 2-méthylbenzoyle. Ensuite, le brut de la réaction d'acylation est dissous dans 1,5 mL d'éthanol et 2 mL d'une solution de NaOH 2N sont ajoutés dans le milieu réactionnel. La solution résultante est

35 chauffée à 50 °C pendant 2 heures. Après avoir laisser refroidir la réaction, quelques

millilitres d'eau sont ajoutés et le produit précipite. Les cristaux sont essorés, lavés à l'eau froide et recristallisés au méthanol / éther pour conduire au Tolvaptan avec un rendement de 85 % sur les 2 étapes. Les caractéristiques spectroscopiques de ce produit correspondent à celles rapportées dans la littérature.

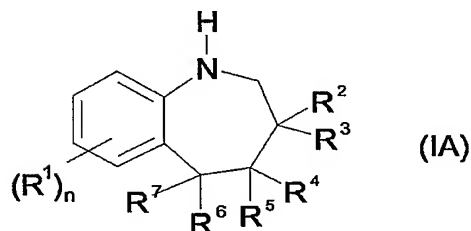
5

Exemple 26 : Fluoro-Tolvaptan

En suivant la méthode générale 6, on traite une solution de 0,04 g (0,10 mmol) du composé de l'exemple 24 et de 0,05 mL (0,04 g, 0,40 mmol) de triéthylamine dans 1  
10 mL de dichlorométhane avec 0,046 g (0,301 mmol) de chlorure de 2-méthylbenzoyle. Ensuite, le brut de la réaction d'acylation est dissout dans 1 mL d'éthanol et 1,5 mL d'une solution de NaOH 2N sont ajoutés dans le milieu réactionnelle. La solution résultante est chauffée à 50 °C pendant 2 heures. Après avoir laisser refroidir la réaction, quelques  
15 millilitres d'eau sont ajoutés et le produit précipite. Les cristaux sont essorés, lavés à l'eau froide et recristallisés au méthanol / éther éthylique pour donner le produit titre (solide blanc) avec un rendement quantitatif sur les 2 étapes.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé de préparation d'au moins un composé benzazépine de formule générale (IA)



5

dans laquelle :

- R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement  $-(CH_2)_m-OR^k$ ,  $-CH(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SR^k$ ,  $-(CH_2)_m-S(O)R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$ ,  $-(CH_2)_m-SO_3R^k$ ,  $-(CH_2)_m-NO_2$ ,  $-(CH_2)_m-CN$ ,  $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NCOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NR^kR^l$ , avec :

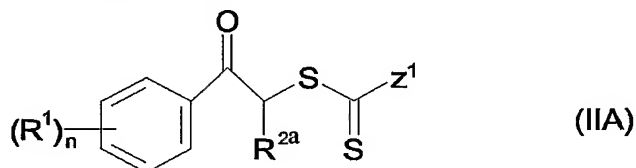
R<sup>k</sup>, R<sup>l</sup> et R<sup>m</sup> désignant chacun de façon indépendante un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, alcényle, arylalcényle, alcynyle, arylalcynyle, aralkyle, alkaryle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien R<sup>k</sup> et R<sup>l</sup> forment ensemble avec l'atome auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

avec m désignant un nombre entier supérieur ou égal à 0,

- n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4, avec lorsque n est supérieure ou égal à 2, les groupements R<sup>1</sup> correspondants pouvant être identiques ou différents, et le cas échéant pouvant former ensemble un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor et le brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupe  $-(CH_2)_m-OR^k$ ,  $-CH(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SR^k$ ,  $-(CH_2)_m-S(O)R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$ ,  $-(CH_2)_m-SO_3R^k$ ,  $-(CH_2)_m-NO_2$ ,  $-(CH_2)_m-$

25

- CN,  $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NCOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NR^kR^l$ , avec  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$  et  $m$  tels que définis ci-dessus,  
 ou  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  forment deux à deux un ou plusieurs cycles(s) hydrocarboné(s) ou hétérocycle(s), avec au moins l'un des groupements  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  représentant un atome  
 5 d'hydrogène,  
 à partir d'au moins un composé de formule générale (IIA)



dans laquelle

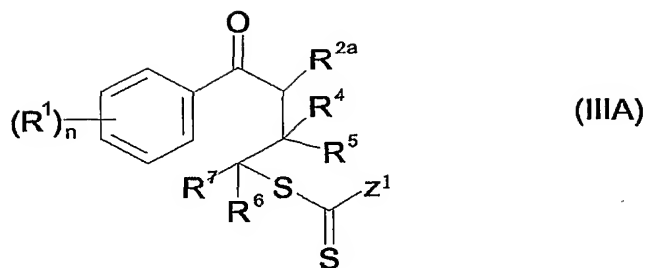
- $Z^1$  représente un groupement choisi parmi :
  - 10 (i) les groupements alkyle, acyle, aryle, aralkyle, alcène ou alcyne, les cycles hydrocarbonés ou les hétérocycles,
  - (ii) un groupement  $-OR^a$  ou  $-SR^a$  dans lequel  $R^a$  est un groupement choisi parmi :
    - un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou  
 15 bien une chaîne polymère ;
    - un groupement  $-CR^bR^cPO(OR^d)(OR^e)$  dans lequel :
      - $R^b$  et  $R^c$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle, perfluoroalkyle, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, ou bien encore un groupement  $-NO_2$ ,  $-NCO$ ,  
 20  $-CN$ , ou un groupement choisi parmi les groupements de type  $-R^f$ ,  $-SO_3R^f$ ,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-COOR^f$ ,  $-O_2CR^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NR^fCOR^g$ , dans lesquels  $R^f$  et  $R^g$  désignent chacun, de façon indépendante, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalcényle, cycloalcynyle, aryle, éventuellement condensé à un hétérocycle, alkaryle, arylalkyle, hétéroaryle,
      - 25 • ou bien  $R^b$  et  $R^c$  forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont rattachés un groupement  $C=O$  ou  $C=S$  ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; et
      - $R^d$  et  $R^e$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical répondant à une des définitions données ci-dessus pour le groupement  $R^f$ ;

- ou bien  $R^d$  et  $R^e$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement choisi parmi  $-O-$ ,  $-S-$  et  $-NR^h-$ ; où  $R^h$  répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement  $R^f$ ;
- 5 (iii) un groupement  $-NR^iR^j$ , dans lequel :
- $R^i$  et  $R^j$ , représentent indépendamment l'un de l'autre un radical choisi parmi un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, ester, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien encore un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle ; ou
  - 10 -  $R^i$  et  $R^j$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un groupement  $-O-$ ,  $-S-$ , ou  $-NR^H-$ , où  $R^H$  répond à l'une des définitions données ci-dessus pour le groupement  $R^f$ ,
  - $R^{2a}$  représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, en
  - 15 particulier fluor, chlore ou brome, un groupement alkyle, halogénoalkyle, acyle, aryle, arylalkyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement  $-(CH_2)_m-OR^k$ ,  $-CH(OR^k)(OR^l)$ ,  $-(CH_2)_m-SR^k$ ,  $-(CH_2)_m-S(O)R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2R^k$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NR^kR^l$ ,  $-(CH_2)_m-SO_3R^k$ ,  $-(CH_2)_m-NO_2$ ,  $-(CH_2)_m-CN$ ,  $-(CH_2)_m-PO(OR^k)(OR^l)$ ,  $(CH_2)_m-SiR^kR^lR^m$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NCOR^k$ ,  $-(CH_2)_m-NR^kR^l$ ,
  - 20 dans lesquels  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$  et  $m$  sont tels que définis ci-dessus et de préférence un atome d'hydrogène,
  - $R^1$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,
- comprenant au moins les étapes consistant à :
- a- faire réagir ledit composé de formule générale (IIA) avec au moins une oléfine de
  - 25 formule générale (A)



dans laquelle :

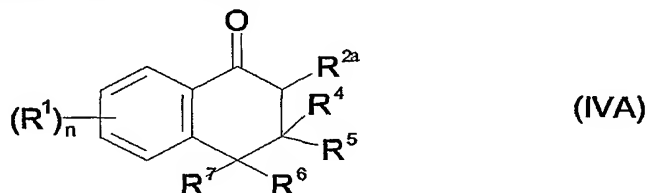
- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $R^7$  sont tels que définis ci-dessus, avec au moins l'un des groupements  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ou  $R^7$  représentant un atome d'hydrogène,
- 30 pour obtenir au moins un composé de formule générale (IIIA)



dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z^1$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

- 5      b- cycliser par voie radicalaire ledit composé de formule générale (IIIa) pour obtenir au moins un composé tétralone de formule générale (IVa)

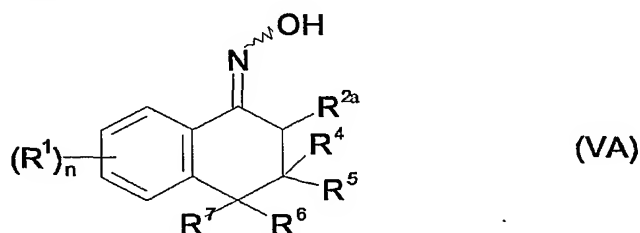


dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

10

- c- transformer ledit composé de formule générale (IVa) en au moins son dérivé oxime de formule générale (Va)



dans laquelle :

- 15       $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus,

- d- transformer ledit composé de formule générale (Va) par un réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins un composé de formule générale (IA), et

- 20      e- récupérer ledit composé de formule générale (IA).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle  $n = 1$ .

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupement  $R^1$  se situe en position para.

5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle  $R^1$  représente un atome d'halogène, ou un groupement alcoxy.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit composé benzazépine répond à la formule générale (IA) dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit composé benzazépine répond à la formule (IA) dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun un atome d'halogène, et notamment de chlore, de fluor ou de brome.

15 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que dans le composé de formule (IIA)  $Z^1$  représente  $-OR^a$ , et en particulier  $R^a$  représente un groupement alkyle en  $C_1$  à  $C_{12}$ .

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'oléfine de formule générale (A) est disubstituée, et notamment cyclique ou disubstituée terminale.

20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'oléfine de formule générale (A) est monosubstituée, et notamment  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

25 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le ou les substituant(s) de ladite oléfine de formule générale (A) est (sont) choisi(s) parmi les groupements -Oacyles et les groupements de type  $-(CH_2)_pCN$  avec  $p$  représentant un nombre entier variant de 1 à 10.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'oléfine de formule (A) est choisie parmi :

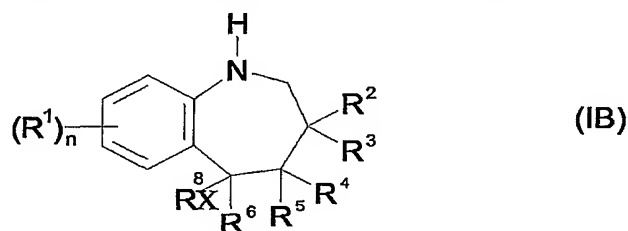
- le pivalate de vinyle,
- 30 - le cyanure d'allyle, et
- le N-vinyle phtalimide.



12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'étape a est effectuée en présence d'une quantité efficace d'au moins un initiateur radicalaire, notamment le peroxyde de dilauroyle (DLP).

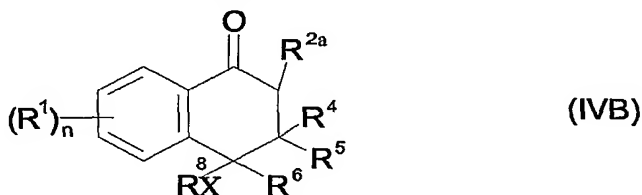
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'étape b est effectuée en milieu acide, notamment en présence d'acide camphorsulfonique.

14. Procédé de préparation d'au moins un composé de formule générale (IB)



dans laquelle :

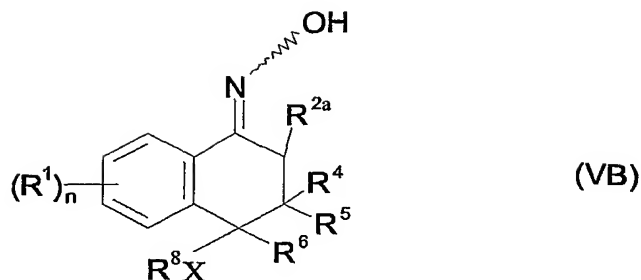
- 10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  et  $n$  sont tels que définis en revendication 1 à 6,  
 $X$  représente O,  $NR^9$ , S,  $S(O)$ ,  $SO_2$ ,  $SO_2NR^9$ , et  $R^8$  et  $R^9$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, alkaryle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, le cas échéant substitué(e),  
 15 ou bien  $R^8$  et  $R^9$  forment ensemble avec l'atome auquel ils sont rattachés un hétérocycle à partir d'au moins un composé de formule générale (IVB)



dans laquelle :

- $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $X$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus, et  
 20  $R^{2a}$  est tel que défini en revendication 1  
 comprenant au moins les étapes consistant à :

a'- transformer ledit composé de formule générale (IVB) en au moins son dérivé oxime de formule générale (VB)



dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $X$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus.

- 5        b'- transformer ledit composé de formule générale (VB) par réarrangement de Beckmann et réduction(s) consécutive(s) en au moins ledit composé de formule générale (IB), et

c'- récupérer ledit composé de formule générale (IB).

- 15        15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'étape de préparation du dérivé oxime de formule (VA) ou (VB) comprend la mise en présence dudit composé de formule générale (IVA) ou (IVB) avec une quantité efficace de nitrométhane ou d'hydroxylamine.

- 15        16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'elle comprend en outre une étape de récupération du produit de formule (VA) ou (VB), notamment par recristallisation.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la transformation des composés (VA) ou (VB) par réarrangement de Beckmann est effectuée en présence d'une quantité efficace de  $PCl_5$ .

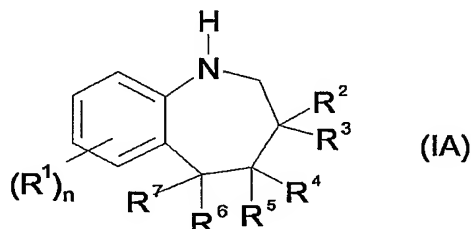
- 20        18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le  $PCl_5$  est utilisé en excès molaire par rapport aux composés de formules (VA) ou (VB).

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le produit issu du réarrangement de Beckmann est réduit par une quantité efficace d'au moins un réducteur métallique, notamment du zinc.

- 25        20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le produit de la réduction obtenu est traité par une quantité efficace réducteur, notamment de  $BH_3$ , et en particulier de  $BH_3.THF$ .

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le produit issu du réarrangement de Beckmann est traité par une quantité efficace de  $\text{NaBH}_4$ .

22. Composé de formule générale (IA)



5

dans laquelle :

$R^1$  représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, acyle, aryle, arylalkyle, arylalcényle, arylalcynyle, ou bien un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle, une chaîne polymère, un groupement –

10  $(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^k$ ,  $-\text{CH}(\text{OR}^k)(\text{OR}^l)$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-SR}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(O)R}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{R}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{NR}^k\text{R}^l$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_3\text{R}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NO}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-PO}(\text{OR}^k)(\text{OR}^l)$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-SiR}^k\text{R}^l\text{R}^m$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NCOR}^k$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^k\text{R}^l$ , avec  $R^k$ ,  $R^l$ ,  $R^m$  et  $m$  tel que défini en revendication 1,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis en revendications 1 à 6,

15  $R^7 = -\text{XR}^8$ ,  $\text{XR}^8$  étant tel que défini en revendication 14,

$n = 1$ .

23. Composé selon la revendication 22, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,

20 - le 2,2-diméthyl-propionate de 7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,

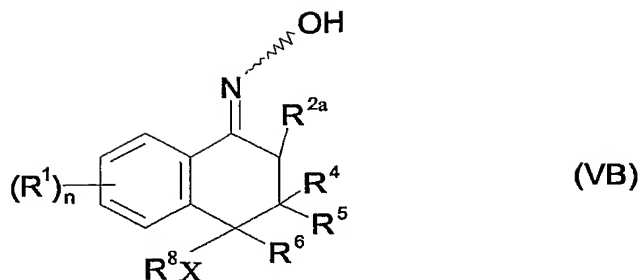
- le 2,2-diméthyl-propionate de 7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle,

- le (7-fluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yl)-acétonitrile, et

- le 2,2-diméthyl-propionate de 3,3,7-trichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépin-5-yle, et

25 - leurs dérivés.

24. Composé de formule générale (VB)



dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis en revendications 1 à 6,  $XR^8$  est tel que défini en revendication 14 et  $n = 1$ .

25. Composé selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

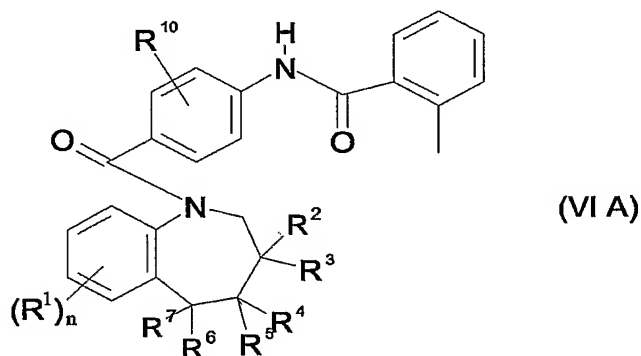
- le 2,2-diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-1-yle,

- le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- le 2,2 diméthyl propionate de 4-[(E)-hydroxyimino]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-yle, et

- leurs dérivés.

26. Procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIA) :



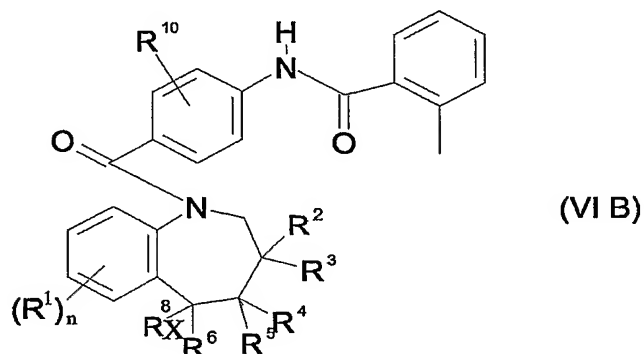
dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $n$  sont tels que définis en revendication 22, et

$R^{10}$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle,

comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IIA) en un composé de formule (IA) selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21.

27. Procédé de préparation de benzazépine de formule générale (VIB) :



5

dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $XR^8$  et  $n$  sont tels que définis en revendication 22, et

$R^{10}$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, acyle, et notamment un groupement méthyle,

10 comprenant au moins la transformation d'un composé de formule générale (IVB) en un composé de formule (IB) selon le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 21.

1/1

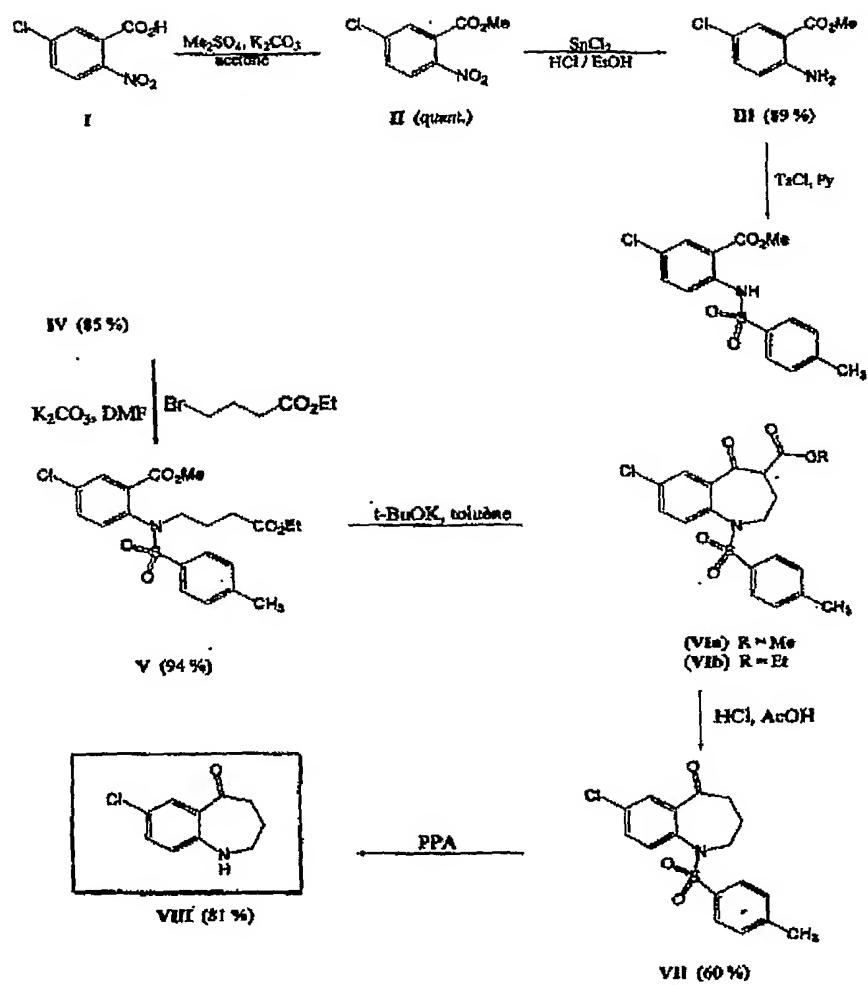


Figure unique

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/050110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07C251/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/05147 A (HARDY JEAN CLAUDE ; BOUQUEREL JEAN (FR); NEMECEK PATRICK (FR); PEYRONE) 4 February 1999 (1999-02-04) page 21, lines 23,24	22
A	SORBERA L A ET AL: "Tolvaptan" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 4, 2002, pages 350-357, XP002979656 ISSN: 0377-8282 the whole document	1,26,27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/050110

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAUSER, CHARLES R. ET AL: "Condensations of benzhydryl methyl ether involving .alpha.-hydrogen by potassium amide. Cyclization of conjugate addition product by polyphosphoric acid" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 23, 233-5 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1958, XP002303556 figure A	1
A	----- A CORDERO VARGAS ET AL: "Total Synthesis of 10-Norparvulenone and of O-Methylasparvenone Using a Xanthate-Mediated Free Radical Addition -Cyclization Sequence" ORGANIC LETTERS, vol. 5, no. 20, 2003, pages 3717-3719, XP002303557 figure 2	1
A	----- SATORU SASATANI ET AL: "Diisobutylaluminum Hydride. A Novel Reagent for the Reduction of Oximes" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 43, 1983, pages 4711-4712, XP002303558 figure 1; table 1 -----	1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9905147	A	04-02-1999	
		FR 2766487 A1	29-01-1999
		AT 226585 T	15-11-2002
		AU 746193 B2	18-04-2002
		AU 8867698 A	16-02-1999
		BR 9811056 A	05-09-2000
		CA 2298974 A1	04-02-1999
		CN 1122670 C	01-10-2003
		CZ 20000194 A3	17-05-2000
		CZ 20000294 A3	17-05-2000
		DE 69808922 D1	28-11-2002
		DE 69808922 T2	14-08-2003
		DK 1000067 T3	24-02-2003
		EP 1000067 A1	17-05-2000
		ES 2187997 T3	16-06-2003
		WO 9905147 A1	04-02-1999
		HU 0002777 A2	30-07-2001
		JP 2002520253 T	09-07-2002
		NO 20000423 A	22-03-2000
		NZ 502054 A	31-05-2002
		PL 338348 A1	23-10-2000
		PT 1000067 T	31-03-2003
		RU 2198889 C2	20-02-2003
		SK 1142000 A3	14-08-2000
		TW 570923 B	11-01-2004
		US 6369221 B1	09-04-2002
		ZA 9806680 A	27-01-1999

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No

PCT/FR2005/050110

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C251/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99/05147 A (HARDY JEAN CLAUDE ; BOUQUEREL JEAN (FR); NEMECEK PATRICK (FR); PEYRONE) 4 février 1999 (1999-02-04) page 21, ligne 23,24	22
A	----- SORBERA L A ET AL: "Tolvaptan" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 27, no. 4, 2002, pages 350-357, XP002979656 ISSN: 0377-8282 le document en entier ----- -/--	1,26,27

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/07/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	HAUSER, CHARLES R. ET AL: "Condensations of benzhydryl methyl ether involving .alpha.-hydrogen by potassium amide. Cyclization of conjugate addition product by polyphosphoric acid" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 23, 233-5 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1958, XP002303556 figure A -----	1
A	A CORDERO VARGAS ET AL: "Total Synthesis of 10-Norparvulenone and of O-Methylasparvenone Using a Xanthate-Mediated Free Radical Addition-Cyclization Sequence" ORGANIC LETTERS, vol. 5, no. 20, 2003, pages 3717-3719, XP002303557 figure 2 -----	1
A	SATORU SASATANI ET AL: "Diisobutylaluminum Hydride. A Novel Reagent for the Reduction of Oximes" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 43, 1983, pages 4711-4712, XP002303558 figure 1; tableau 1 -----	1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dep. de l'Organisation Mondiale du Commerce No

PCT/FR2005/050110

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9905147	A	04-02-1999	FR 2766487 A1 29-01-1999
			AT 226585 T 15-11-2002
			AU 746193 B2 18-04-2002
			AU 8867698 A 16-02-1999
			BR 9811056 A 05-09-2000
			CA 2298974 A1 04-02-1999
			CN 1122670 C 01-10-2003
			CZ 20000194 A3 17-05-2000
			CZ 20000294 A3 17-05-2000
			DE 69808922 D1 28-11-2002
			DE 69808922 T2 14-08-2003
			DK 1000067 T3 24-02-2003
			EP 1000067 A1 17-05-2000
			ES 2187997 T3 16-06-2003
			WO 9905147 A1 04-02-1999
			HU 0002777 A2 30-07-2001
			JP 2002520253 T 09-07-2002
			NO 20000423 A 22-03-2000
			NZ 502054 A 31-05-2002
			PL 338348 A1 23-10-2000
			PT 1000067 T 31-03-2003
			RU 2198889 C2 20-02-2003
			SK 1142000 A3 14-08-2000
			TW 570923 B 11-01-2004
			US 6369221 B1 09-04-2002
			ZA 9806680 A 27-01-1999